

DOR NO RECÉM-NASCIDO

Artigo de revisão

Trabalho orientado por:

Professora Doutora Jeni Canha

Dra. Leonor Carvalho

Inês Fonseca Forja da Cunha Vidal
6º ano FMUC
Av. Mendes Silva nº 67 3º AF, Coimbra
ines_v@iol.pt

AGRADECIMENTOS

Não poderia deixar de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam ao longo destes seis anos e que me ajudaram a realizar este trabalho:

À minha professora, Dra. Leonor Carvalho, pelo apoio, pela total disponibilidade e pela simpatia com que sempre me recebeu. Sem ela, este trabalho não teria sido possível;

À Prof. Doutora Jeni Canha por ter aceite orientar o meu trabalho, pelo apoio e confiança demonstrados;

À minha família, em especial aos meus pais e irmãos, pela paciência e compreensão e por estarem ao meu lado sempre que preciso;

À minha tia, pela grande ajuda que me deu com a tradução;

E ao Emanuel, por tudo. Pelo amor, carinho e respeito. Por me apoiar e acreditar em mim, muitas vezes mais do que eu própria. Por toda a ajuda e força que me dá.

E, principalmente, obrigada por seres assim.

ÍNDICE

Abreviaturas	4
Resumo.....	5
Abstract.....	7
1. Introdução.....	9
2. Dor no recém-nascido – Evolução do conceito.....	11
3. Limitações na definição de dor.....	15
4. Fisiopatologia da dor no recém-nascido.....	18
5. Efeitos a curto e longo prazo da dor repetida e inadequadamente tratada.....	21
6. Resposta à dor.....	25
7. Avaliação da dor no recém-nascido.....	31
8. Abordagem da dor no recém-nascido (farmacológica e não farmacológica).....	39
8.1. Intervenções não farmacológicas.....	43
8.2. Intervenções farmacológicas.....	53
8.2.1 Analgésicos opióides.....	54
8.2.2 Analgésicos não-opióides.....	62
8.2.3 Anestésicos locais.....	64
8.2.4 Anestésicos gerais.....	68
8.2.5 Sedativos.....	69
8.3 Redução da dor provocada por cirurgia.....	70
9. Conclusão.....	76
10. Bibliografia.....	78

ABREVIATURAS

CRIES – Crying, Requires O₂ for oxygen saturation above 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness;

EDIN – Échelle Douleur Inconfort Nouveau-né;

EMLA – Eutectic Mixture of Lidocaine and Prilocaine;

IG – Idade Gestacional;

I.m. – Intramuscular;

I.n. – Intranasal;

I.v. – Intravenosa;

NFCS – Neonatal Facial Coding System;

NIPS – Neonatal Infant Pain Scale;

NIRS – Near Infrared Spectroscopy;

O₂ – Oxigénio

PIPP – Premature Infant Pain Profile;

S.c. – Subcutânea;

S.l. – Sublingual;

SNC – Sistema Nervoso Central;

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos.

RESUMO

Durante muito tempo pensou-se que o recém-nascido não sentiria dor devido à imaturidade neurológica. No entanto, estudos recentes demonstraram que a nocicepção e as respostas a estímulos dolorosos estão presentes desde fases muito precoces do desenvolvimento. Assim, nas últimas décadas a dor no recém-nascido tem merecido cada vez mais atenção, principalmente por parte dos profissionais de saúde que trabalham nas Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais.

Os recém-nascidos, em particular os que estão doentes, são submetidos a um grande número de estímulos nociceptivos. Embora a dor sirva como alerta para a existência de agressão, os seus efeitos quando não é adequadamente tratada são prejudiciais do ponto de vista do comportamento e fisiologia, tanto a curto como a longo prazo.

A avaliação da dor continua a ser um dos principais desafios nesta área, dado que a capacidade de comunicação dos recém-nascidos é muito limitada e as suas respostas à dor são inconsistentes ou podem mesmo estar ausentes, o que torna esta avaliação muito difícil. Ao longo dos últimos anos, foram desenvolvidas diversas escalas de avaliação da dor adequadas a estas idades, com o objectivo de facilitarem este processo, tornando-se elementos fundamentais para os avanços verificados. A sua aplicação correcta é fundamental para que possamos optar pela abordagem ajustada ao tipo de dor, reduzindo ao máximo o sofrimento e o stress, e providenciando todo o tratamento de que estes recém-nascidos necessitam, com o máximo de conforto. Apesar de tudo, persistem ainda algumas dúvidas, relativamente a este tema, que podem explicar em parte a dificuldade em se implementar medidas adequadas de prevenção e tratamento de forma sistemática.

Os objectivos deste trabalho são definir dor/nocicepção, rever a sua fisiologia e fisiopatologia no recém-nascido e sistematizar a resposta do recém-nascido à dor, quais os métodos para a sua avaliação e a abordagem mais adequada (prevenção, terapêutica não farmacológica e farmacológica).

Palavras-chave: recém-nascido; dor; avaliação; respostas; prevenção; abordagem.; sensibilização.

ABSTRACT

For a very long time it was believed that newborns would not feel pain due to neurological immaturity. However, recent studies showed that nociception and the responses to painful stimuli are present from early stages of development. Thus, in the last decades pain in newborn has increasingly been the focus of attention, especially by health care providers that work in the neonatal intensive care units.

Newborns, particularly those that are sick, are submitted to a great number of nocicepted stimuli. Although pain is an indicator of the existence of aggression, its effects, when not adequately treated, are harmful both from the behavioral and from the physiological point of view, both in the short term and in the long term.

The assessment of pain continues to be one of the main challenges in this area considering that newborn communication is very limited and their reactions to pain are inconsistent and might be even absent, which makes this assessment very difficult. In recent years, various scales of pain assessment adequate to these ages have been developed, with the purpose to facilitate this process, becoming crucial elements for the advances achieved. Its correct implementation is crucial so that we can choose the right approach to the type of pain, reducing to maximum the suffering and stress and providing all the treatment that these newborns need, with maximum comfort. Despite this, some doubts related to this subject still persist, which can in part explain the difficulty of implementing adequate preventive measures and treatment in a systematic form.

The main goal of this work is defining pain/nociception, reexamining its physiology and physiopathology in newborn and systematizing the response of the newborn to pain, which

methods for its assessment and the most adequate approach (prevention, non-pharmacological and pharmacological therapeutic).

Keywords: newborn; pain; assessment; response; prevention; approach; awareness.

1. INTRODUÇÃO

A dor no recém-nascido é um tema que tem vindo a ganhar destaque, principalmente ao longo das últimas duas décadas, graças aos estudos que se têm desenvolvido nesta área e que permitiram demonstrar que, ao contrário do que a maioria dos profissionais de saúde acreditava, os recém-nascidos são capazes de ter uma percepção da dor tão ou mais clara que os adultos.

A dor é considerada como o 5º sinal vital pela Organização Mundial de Saúde desde 1999 (1) (2) e é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, descrita pelo próprio indivíduo e associada a uma actual ou potencial lesão tecidual (3). O facto de ser tanto uma sensação como uma emoção reflecte a sua dualidade (1).

Quando nos referimos ao recém-nascido, podemos classificar a dor em três categorias (4) (5):

- Dor aguda (na qual se inclui a dor associada a procedimentos)

Ocorre sempre que um procedimento lesa a continuidade cutânea ou desencadeia uma reacção de stress ou desconforto no recém-nascido (4). Designa-se por procedimento qualquer actividade médica, cirúrgica, de enfermagem, diagnóstica ou terapêutica realizada a um doente, neste caso um recém-nascido. As terapêuticas contínuas, como por exemplo a ventilação, não são consideradas como procedimentos (3). Os procedimentos invasivos, como a punção do calcanhar, aspiração supra-púbica ou inserção de dreno torácico, e os procedimentos stressantes que provocam desconforto como, por exemplo, o posicionamento necessário para a realização de exames radiológicos ou ecografias, para pesar e para a realização de técnicas como a entubação, aspiração oral ou endotraqueal, provocam este tipo de dor (6).

- Dor pós-cirúrgica

Dor que ocorre após uma cirurgia (4). Alguns autores incluem-na na dor prolongada/crónica (7);

- Dor prolongada/crónica

Dor que resulta de doenças arrastadas e graves, principalmente de carácter inflamatório, como a enterocolite necrotizante, a meningite, a osteomielite, cefalohematomas ou as fracturas relacionadas com o parto (4) (8). No caso de recém-nascidos internados numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), há também outros factores que podem contribuir para a dor prolongada, como a entubação/ventilação, o próprio ambiente da UCI, o stress térmico por alterações na temperatura ambiente, a exposição à luz e a ruído intenso e procedimentos médicos realizados de forma repetida (6) (8).

Foi necessário muito tempo para que os profissionais de saúde se convencessem que a nocicepção e a experiência da dor existem realmente nos recém-nascidos. Apesar deste avanço e de haver cada vez mais estratégias para a avaliar e tratar, há ainda uma diferença muito substancial entre aquilo que se sabe e aquilo que é feito em relação à dor neonatal (9). A sua avaliação e tratamento nesta população tão susceptível, deverão fazer parte, invariavelmente, dos cuidados médicos habituais (2) (10). Esta abordagem deve basear-se nas evidências científicas actuais e não apenas nas opiniões dos profissionais de saúde (6) (9) (11). Ultrapassar todas estas limitações e conseguir uma abordagem adequada e generalizada da dor neonatal representa o grande objectivo nesta área (2) (10).

2. DOR NO RECÉM-NASCIDO – EVOLUÇÃO DO CONCEITO

Historicamente, a dor nos recém-nascidos foi sempre pouco valorizada, por diversas razões (4):

1. Acreditava-se que as vias da nocicepção estariam ainda imaturas no recém-nascido, não existindo por isso percepção da dor (4) (12). Esta convicção baseava-se no facto da mielinização das fibras nervosas não estar ainda completa ao nascimento, dos receptores da dor (nociceptores) estarem ainda imaturos, da transmissão dos estímulos nos tecidos nervosos imaturos ser diferente e de existir uma maior concentração plasmática de β -endorfinas no recém-nascido associada a uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica nesta população (6) (13)
2. Visto não serem capazes de se exprimir verbalmente e como não existiam alternativas à comunicação da dor pelo próprio que possibilitassem a sua eficaz identificação e avaliação, havia dificuldades acrescidas nesta área (4) (11) (14);
3. Receava-se que os agentes anestésicos e analgésicos tivessem efeitos adversos superiores aos benefícios, nestas idades (4) (9) (14);
4. Os profissionais de saúde estavam ainda pouco sensibilizados para esta temática (6) (9) (14).

Relativamente ao primeiro ponto, sabe-se actualmente que as vias da dor iniciam o processo de mielinização logo no segundo trimestre de gestação, o qual fica completo entre a 30^a e a 37^a semana de gestação. Além disso, sabe-se que as fibras não totalmente mielinizadas, e mesmo aquelas que ainda não iniciaram o processo de mielinização, são também capazes de transportar estímulos dolorosos – uma mielinização incompleta traduz-se apenas por uma transmissão mais lenta do estímulo (6). Porter et al., através da medição de indicadores como a frequência

cardíaca, saturação periférica de oxigénio, tensão arterial e pela observação de respostas comportamentais, demonstraram que os recém-nascidos, mesmo os mais prematuros, respondem aos estímulos dolorosos da mesma forma que os adultos (15).

Quanto à avaliação da dor, têm vindo a verificar-se grandes avanços graças ao desenvolvimento de escalas de avaliação dirigidas aos recém-nascidos, sendo este um pré-requisito essencial para que se possa adoptar uma abordagem adequada (16). Actualmente, os métodos disponíveis para esta avaliação dividem-se em dois grupos: unidimensionais – avaliam um só parâmetro (4) (normalmente as respostas comportamentais (5)) – e multidimensionais – que incluem parâmetros comportamentais, fisiológicos e contextuais. Estas escalas, ao serem baseadas em indicadores comportamentais e/ou fisiológicos (como aqueles que foram utilizados por Porter et al. para identificar se as respostas à dor demonstradas pelos recém-nascidos eram semelhantes às dos adultos (15)), permitem uma avaliação normalmente fácil e eficaz da dor no recém-nascido e são aplicáveis à cabeceira do doente. Várias escalas de avaliação da dor dirigidas a este grupo etário, com demonstrada validade, confiança, reprodutibilidade e utilidade clínica, são usadas nas UCI (4).

Relativamente ao tratamento farmacológico, o conhecimento é actualmente muito mais vasto, havendo muitos estudos publicados relativos à eficácia e segurança de diversos fármacos no período neonatal. Não obstante a reconhecida eficácia e segurança destes fármacos, é sempre necessária uma rigorosa monitorização do doente durante e após a sua administração (10).

Os recém-nascidos são, cada vez mais, submetidos a um número extremamente elevado de procedimentos dolorosos e stressantes. Mesmo os recém-nascidos perfeitamente saudáveis são sujeitos, por rotina, a procedimentos que provocam dor aguda, como rastreios metabólicos,

injecção i.m. de vitamina K, vacinação ou circuncisão (17) (18). Se o recém-nascido estiver internado numa UCI esta realidade é ainda mais preocupante (3) (19), pois a maior parte dos procedimentos realizados nestas unidades são considerados dolorosos pelos próprios profissionais de saúde (3) (15) (20). Os procedimentos realizados com maior frequência são as punções do calcanhar, a aspiração endotraqueal e as punções arteriais e venosas (13) (21). É praticamente impossível que um recém-nascido internado numa UCI nunca tenha dor ou stress, visto que o próprio ambiente é stressante e estes doentes necessitam de ser submetidos a um elevado número de procedimentos que são dolorosos (22).

Um estudo realizado em 2001 que tinha por objectivo avaliar a frequência do uso de analgésicos durante os procedimentos invasivos realizados a recém-nascidos nos primeiros 14 dias de internamento numa UCI, concluiu que cada recém-nascido era sujeito, em média, a 14 procedimentos por dia e que apenas 1/3 recebiam terapêutica analgésica adequada para os procedimentos invasivos realizados, apesar dos próprios médicos classificarem como dolorosos a maioria desses procedimentos. Este estudo verificou também que apenas foi fornecida terapêutica analgésica antecipada a 35% dos recém-nascidos por dia, geralmente antes de entubações traqueais ou inserção de drenos torácicos (avaliado como o procedimento mais doloroso por vários estudos (20)) e 39.7% não receberam qualquer terapêutica analgésica durante o internamento na UCI (11) (15) (19) (20). Em relação ao tipo de analgesia utilizada por rotina, não foi dado tratamento não farmacológico em nenhum dos procedimentos, sendo que toda a terapêutica fornecida foi farmacológica (19). Confirma-se, assim, que a dor não reconhecida e não tratada no recém-nascido continua a existir (23).

Os trabalhos que foram sendo publicados constituíram a base para o crescente interesse que se tem dado a este tema, aumentando a preocupação com a prevenção da dor durante os procedimentos que são necessários efectuar diariamente para assegurar um tratamento adequado.

3. LIMITAÇÕES NA DEFINIÇÃO DE DOR

Em 1996, os investigadores Anand e Craig revelaram várias falhas na definição de dor actualmente aceite pela “International Association for the Study of Pain” (IASP). Segundo estes investigadores, a necessidade de auto-expressar a dor, inerente à sua definição, limita a sua aplicação a toda a população, visto que há vários grupos populacionais – como os recém-nascidos e crianças pequenas – que não são capazes de expressar adequadamente a sensação dolorosa, havendo por isso falhas na avaliação e tratamento adequado da dor nestes grupos etários (23). Ao ser considerada um fenómeno multidimensional complexo e subjectivo que está dependente da descrição pelo próprio indivíduo, os recém-nascidos são de imediato excluídos devido à sua incapacidade de comunicarem verbalmente aos profissionais de saúde a dor que sentem (6) (12). Tendo em conta estas limitações e os importantes avanços conseguidos durante as últimas décadas na investigação da dor, estes autores sugeriam que houvesse uma revisão da sua definição (23). Defendiam que a nova definição de dor deveria considerá-la uma qualidade intrínseca que aparece cedo na ontogénese e que serve como um sistema de sinalização para lesão tecidular (3) (6). Com base nesta nova proposta de definição, um procedimento seria considerado doloroso sempre que causasse compromisso da integridade corporal, provocando uma lesão cutânea ou mucosa – pela introdução ou remoção de material estranho no sistema urinário, digestivo ou pela via aérea (3). Defendiam ainda que as alterações comportamentais verificadas nos recém-nascidos durante a realização de procedimentos dolorosos são desencadeados pela dor e nunca devem ser desvalorizados na sua avaliação, pois é esta a forma mais evidente que os recém-nascidos têm de expressar a percepção dolorosa (23).

3.1.NOCICEPÇÃO

A complexidade da dor engloba não só a tradução dos estímulos nocivos (nocicepção), mas também o seu processamento cognitivo e emocional a nível cerebral. Tendo em conta esta complexidade, consideram-se três componentes fundamentais da dor (10):

- Componente sensorial (discriminativo);
- Componente afectivo (emocional);
- Componente cognitivo (interpretacional).

Todos estes componentes são necessários para que haja uma verdadeira percepção da dor, o que sugere que é necessário um certo grau de desenvolvimento cortical para uma completa percepção das sensações dolorosas (10).

Apesar do termo “dor” ser o mais vulgarmente utilizado para nos referirmos à percepção dolorosa, independentemente da idade, há autores que defendem que este não é o termo mais adequado quando se trata de recém-nascidos, pois a presença da dor como um fenómeno consciente não está ainda totalmente esclarecida. Assim, para estes autores, o termo nocicepção é considerado o mais apropriado para utilizar nesta população (5).

Nocicepção é um termo usado para descrever os efeitos (metabólicos e neurocomportamentais) de estímulos nociceptivos (potencialmente lesivos para os tecidos), independentemente de haver ou não consciência ou memória desse estímulo e de existirem ou não possíveis efeitos emocionais relacionados com o mesmo (6). A nocicepção envolve receptores designados por

nociceptores, reflecte a actividade produzida no sistema nervoso pelos estímulos dolorosos (10) e é o que se mede, directa ou indirectamente, nos estudos de dor em recém-nascidos (6).

Contrariamente ao que defendem Sale S. E Wolf A. (5), estudos desenvolvidos com novas técnicas de avaliação de parâmetros fisiológicos como o *Near Infrared Spectroscopy* (NIRS), sugerem que os recém-nascidos têm já as conexões neuronais necessárias para que tenham percepção do componente afectivo da dor, o que faz com que as suas respostas não sejam simples respostas reflexas à nocicepção (13).

4. FISIOPATOLOGIA DA DOR NO RECÉM-NASCIDO

A via da nocicepção desenvolve-se cedo – às 6 semanas de gestação já existem sinapses entre as células do corno dorsal da medula e os neurónios sensitivos em desenvolvimento. Estes neurónios crescem periféricamente, atingindo a pele dos membros pelas 11 semanas de idade gestacional (IG), do tronco por volta das 15 semanas e das restantes superfícies cutâneas e mucosas pelas 20 semanas. Assim, no final do tempo de gestação, a densidade de terminações nervosas nociceptivas no recém-nascido é tão boa como no adulto (5) (8), o que se traduz numa plena capacidade para sentir dor logo à nascença (24).

Os aferentes primários, responsáveis pela condução dos estímulos sensitivos até à medula espinhal, são classificados com base no seu diâmetro, velocidade de condução e grau de mielinização. Assim, dividimos estes aferentes em: fibras A- β – as de maior diâmetro, mielinizadas, existindo essencialmente nos nervos da pele e cuja actividade, habitualmente, não provoca dor –, fibras A- δ – também mielinizadas, de pequeno diâmetro e que respondem a estímulos dolorosos (nociceptores) – e as fibras C – não mielinizadas e de pequeno diâmetro que também respondem a estímulos dolorosos (nociceptores) (1).

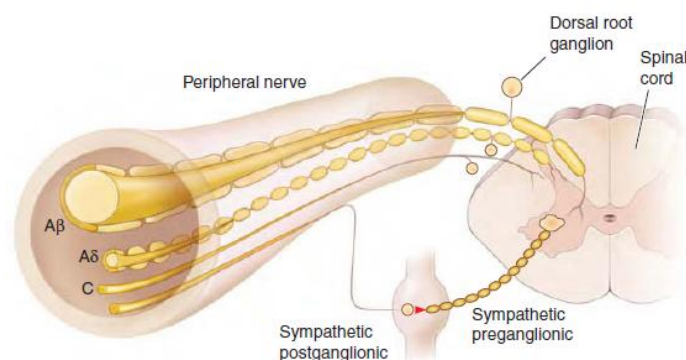


Figura 1 – Aferentes primários da dor (imagem retirada de Fauci, A. Et al. (1))

As conexões sinápticas das fibras C não parecem estar maduras, do ponto de vista funcional, até ao 3º trimestre da gestação. No entanto, apesar destas fibras não se encontrarem ainda totalmente funcionais, o sistema nervoso central (SNC) dos prematuros nascidos antes do 3º trimestre é capaz de utilizar temporariamente as fibras A- β para transmitir estímulos dolorosos até que a maturidade das fibras responsáveis pela nocicepção esteja concluída (1) (5).

Por volta das 20 semanas de gestação, o neocórtex fetal atinge o número total de 10^9 neurónios (10). Às 24 semanas dão-se as conexões tálamo-corticais (8) e por volta das 30 semanas as vias nervosas relacionadas com a nocicepção estão totalmente mielinizadas a nível talâmico (8) (22). Às 37 semanas considera-se completa a mielinização das radiações tálamo-corticais nociceptivas (5). Outras vias nociceptivas podem prolongar o seu processo de mielinização até muito mais tarde, mas tal como já foi referido anteriormente, a falta de mielinização não implica falta de função (5), traduzindo-se apenas numa transmissão mais lenta dos estímulos. Assim, o sistema nervoso dos recém-nascidos, apesar de estar ainda em desenvolvimento, é plenamente capaz de transmitir, receber, responder e relembrar estímulos nocivos (6).

Existindo um desenvolvimento tão precoce das vias nociceptivas, é muito importante referir também as vias que suprimem esta transmissão dos estímulos dolorosos, designadas de vias inibitórias descendentes. Estas vias fazem a conexão do córtex cerebral com o corno dorsal da medula (6) e actuam enviando “mensagens” para as células da medula com o objectivo de suprimir a transmissão dos estímulos dolorosos (5). Podemos por isso dizer que este sistema funciona como um sistema analgésico endógeno (6) e que a maneira mais fácil para o activar é através da dor/medo prolongados (1). No entanto, estas vias não estão ainda completamente funcionais no final da gestação (5), visto que o seu processo de maturação não se inicia antes do

último trimestre (23). Isto significa que o sistema analgésico endógeno, que tem como função diminuir os estímulos nocivos que chegam ao SNC, está ainda imaturo à nascença, resultando numa percepção mais acentuada dos estímulos dolorosos do que nos adultos (6) (25), visto que há um aumento da transmissão nociceptiva aferente na medula espinhal e não há um sistema analgésico endógeno totalmente funcional (5). Por outras palavras, podemos dizer que a inexistência do controlo inibitório proporcionado pelas vias inibitórias descendentes, juntamente com um limiar de dor mais baixo nos recém-nascidos, resulta numa hiperssensibilidade à dor, sobretudo nos mais prematuros (6) (8) (12), fazendo com que mesmo estímulos à partida não nocivos (como por exemplo “pegar ao colo”) sejam sentidos como dolorosos/desagradáveis (24).

Outras descobertas adicionais interessantes neste campo mostram que as respostas somatossensoriais a estímulos dolorosos, medidas com o NIRS (“Near Infrared Spectroscopy”) são mais proeminentes do lado esquerdo do córtex, de maior intensidade no sexo masculino, estão directamente relacionadas com a idade pós-natal e inversamente relacionadas com a idade gestacional (23).

5. EFEITOS A CURTO E LONGO PRAZO DA DOR REPETIDA E INADEQUADAMENTE TRATADA

Foi já comprovado por diversos estudos que o não tratamento ou tratamento inadequado da dor neonatal terá, muito provavelmente, efeitos negativos a curto e a longo prazo (2) (4) (20). Os efeitos a curto prazo traduzem-se pelas respostas fisiológicas (aumento da frequência cardíaca e respiratória, diminuição da saturação periférica de oxigénio e aumento da pressão intracraniana) e respostas comportamentais (expressão facial de dor e choro) desencadeadas normalmente por um procedimento doloroso. Os efeitos a longo prazo são mais difíceis de provar, mas as evidências disponíveis actualmente parecem apontar no sentido de existirem alterações da resposta ao stress, no processamento da dor, na atenção e na cognição, durante a infância e adolescência (25) (12) (26).

Ao provocar uma actividade anormal ou excessiva do SNC durante o seu processo de formação e maturação, a dor pode alterar o normal desenvolvimento sináptico (10) (15). Tendo em conta que os circuitos cerebrais que fazem a ligação entre as áreas do córtex pré-frontal com o sistema límbico, e que são essenciais para o controlo do stress ao longo da vida, estão em processo de formação nesta fase do desenvolvimento, a dor nesta fase da vida pode provocar alterações importantes (26) que se irão reflectir, posteriormente, numa resposta alterada à dor, podendo levar a alterações do desenvolvimento neuronal – hiperinervação (19), que corresponde a um aumento das ramificações das terminações nervosas nociceptivas (5) –, assim como a um menor volume das áreas sensoriais do cérebro (2). Devido a estas alterações, poderão surgir sequelas neurocomportamentais e modificações no processo somatossensorial – hiperalgesia (pelo aumento da sensibilidade a nível do corno dorsal da medula (15)) e alodinia (pela ligação que

entre os mecanorreceptores e as vias da dor (15)) (5) (20). Estas alterações da excitabilidade podem fazer com que estímulos inócuos (como o banho, a mudança da fralda ou apenas pegar ao colo) sejam percebidos pelo recém-nascido como estímulos desagradáveis ou dolorosos (3). Evidências recentes sugerem também que a dor, quando é intensa, prolongada ou não tratada, poderá dificultar a resolução de doenças subjacentes e atrasar a recuperação pós-cirúrgica, resultando também em maiores custos nos cuidados de saúde (9).

Em oposição ao que foi dito anteriormente, estudos em ratos mostraram que o grau e a duração da inflamação induzida, teriam de ser muito superiores aos dos procedimentos normalmente realizados em recém-nascidos humanos para poderem causar as alterações descritas (10). Provocando doses baixas de inflamação (apenas valores semelhantes aos provocados pelos procedimentos médicos), o resultado era uma expansão aguda, mas reversível, da espinhal medula. Ainda assim, há diversos estudos que concluíram que crianças expostas a um maior número de procedimentos dolorosos durante a infância, têm, mais tarde, uma maior sensibilidade à dor (10), o que sugere que episódios repetidos de dor numa fase precoce alteram realmente a sensibilidade e reactividade a estímulos dolorosos subsequentes (4). Por exemplo, os filhos de mulheres diabéticas que foram sujeitos a punções repetidas do calcanhar logo após o nascimento (principalmente entre as 24 e as 36 horas de vida), exibem uma resposta à dor mais exuberante (expressão facial e choro) durante uma punção venosa posterior, comparativamente a uma criança que não foi sujeita a esses procedimentos repetidos à nascença (4) (6). Outro exemplo é o das crianças sujeitas a circuncisão à nascença – se esta for realizada com a criança acordada e sem analgesia, irá provocar irritabilidade, diminuição da atenção e menor orientação que podem prolongar-se por muito mais tempo do que a duração esperada da dor – 3 a 6 meses depois estes

bebés ainda apresentam uma resposta exagerada a estímulos dolorosos, como a vacinação, comparativamente a um grupo controlo que não foi submetido a circuncisão (5) (15).

Num estudo realizado em 1989 com um grupo de recém-nascidos prematuros nascidos entre as 27 e as 32 semanas de IG, o limiar de dor numa área sujeita a punções do calcanhar repetidas era metade do limiar de dor do calcanhar intacto. Esta conclusão traduz a hiperssensibilidade dos tecidos lesados que tenderá a tornar-se numa hiperalgesia nos adultos (6). Esta hiperssensibilidade tecidual deve-se à diminuição do limiar de activação dos nociceptores provocada pelos estímulos dolorosos repetidos, o que leva a que a resposta destes receptores a um estímulo se apresente aumentada, qualquer que seja a intensidade desse estímulo, traduzindo-se por dores mais acentuadas do que o normal. Este processo é designado por sensibilização (1).

Apesar de todos os exemplos apresentados revelarem um aumento das respostas posteriores à dor, os dados disponíveis actualmente parecem indicar que experiências dolorosas repetidas no período neonatal, podem conduzir não só a um aumento, mas também, em determinadas situações, a uma diminuição da resposta à dor ao longo da infância e adolescência. Estas diferenças nas respostas posteriores à dor dependem da maturidade do desenvolvimento do recém-nascido na altura em que é sujeito aos estímulos – termo *versus* prematuro –, do seu estado clínico no momento, da intensidade e duração da exposição à dor, bem como de múltiplos factores ambientais e contextuais. Por exemplo, os recém-nascidos prematuros hospitalizados e que, consequentemente, são sujeitos a um elevado número de procedimentos dolorosos, parecem apresentar uma resposta à dor diminuída durante procedimentos dolorosos realizados na infância. Pelo contrário, recém-nascidos de termo que, no período perinatal, passam por momentos de grande stress ou são submetidos a uma cirurgia, reagem a estímulos dolorosos posteriores

apresentando respostas comportamentais aumentadas. Assim, parece que a exposição a procedimentos dolorosos no período neonatal, bem como as características do recém-nascido nesse momento, podem alterar a forma como os recém-nascidos respondem à dor no futuro (8) (13).

Em suma, conclui-se que a exposição repetida à dor durante o período neonatal provoca alterações permanentes no processamento da dor (4), visto que, ao contrário do que se pensava, o sistema nervoso dos recém-nascidos tem já a capacidade de “memorizar” e “recordar” os eventos dolorosos vivenciados nesta fase da vida, levando, mais tarde, a uma sensibilidade alterada à dor (15). É, por isso, imperativo que a dor nos períodos precoces da vida seja adequadamente tratada para prevenir esta cascata de acontecimentos (3) (23).

6. RESPOSTA À DOR

A resposta neonatal à dor é de três tipos (4):

- Autônoma (ex: aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, diminuição da saturação periférica de oxigênio (O₂)...);
- Hormonal (ex: libertação de cortisol e catecolaminas);
- Comportamental (ex: alterações da expressão facial e choro).

Estas respostas servem de base aos métodos de avaliação da dor no recém-nascido – sob a forma de escalas de avaliação – que têm vindo a ser desenvolvidos para avaliar a dor nesta faixa etária e que descreveremos mais pormenorizadamente no capítulo seguinte. Estas escalas são baseadas em indicadores fisiológicos e comportamentais facilmente avaliados à cabeceira do doente e que são habitualmente observáveis após um procedimento doloroso stressante (4):

- Parâmetros fisiológicos:
 - Aumento da: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão sanguínea, sudção das palmas das mãos, concentração plasmática de cortisol e catecolaminas (4) e pressão intracraniana (24) (27);
 - Diminuição da saturação periférica de oxigênio e do tónus vagal(4);
 - Deterioração do sistema imune (9);
- Respostas comportamentais
 - Choro, expressão facial típica (**figura 2**) (4).



Figura 2 – Expressão típica de dor (retirada do site www.n-pass.com)

As respostas dos recém-nascidos à dor são difíceis de identificar e valorizar (12) e são facilmente confundíveis com outras manifestações desencadeadas por estímulos não dolorosos (angústia, stress, fome...). Esta dificuldade em diferenciar e reconhecer a dor nos recém-nascidos é a principal causa da prevenção e tratamento insuficientes da dor (18). É por isso indispensável que os profissionais de saúde estejam atentos e aprendam a identificar estas respostas, de forma a que seja possível uma abordagem adequada da dor (23). Este é um dos grandes desafios que se coloca a estes profissionais, sendo fundamental que toda a equipa seja formada e sensibilizada, de forma a que tenham os conhecimentos necessários à realização de uma correcta avaliação e abordagem de todos os tipos de dor nesta população (16).

Ao contrário do que acontece quando há uma dor aguda, em que é possível identificar sinais reactivos e imediatos à dor (como a expressão facial e o choro), as reacções à dor prolongada são

mais subtis. Estudos indicam que a dor prolongada se traduz por uma espécie de “desligar” de actividade, comparável aos comportamentos associados à depressão. Isto ocorre porque após várias tentativas de comunicar a dor sem resultado, estes recém-nascidos irão “adaptar-se” ao estado de sofrimento em que se encontram, como um mecanismo de defesa e de poupança de energia. Por outro lado, esta fraca expressão da dor pode também ser vista como um sinal de exaustão, de esgotamento das suas reduzidas reservas energéticas (23). Em recém-nascidos de muito baixa IG e muito frágeis, o choro envolve enormes gastos energéticos, além de aumentar a pressão intracraniana, o que pode levar a graves consequências (6) como hemorragia intraventricular (27). Podem também não existir alterações da expressão facial, os movimentos corporais podem estar limitados/ausentes, pode haver uma reduzida variabilidade da frequência cardíaca e do ritmo respiratório e diminuição do consumo de O_2 , o que torna muito difícil concluir acerca da existência ou não de dor (4) (24). É muito importante ter em conta estes sinais ténues, pois é a única forma que os profissionais de saúde têm para perceber que o recém-nascido está a sofrer, sendo extremamente importante nunca descurar a sua avaliação, de forma a evitar os efeitos secundários da dor não tratada. Reconhecer estes indicadores constitui um desafio acrescido para os profissionais de saúde (23), sendo obrigatório que as escalas de avaliação da dor usadas em recém-nascidos durante o pós-operatório e na dor prolongada, sejam sensíveis ao tipo de respostas que surgem habitualmente nestas situações (7).

Os parâmetros comportamentais, em especial a expressão facial, traduzem uma resposta mais selectiva à dor, comparativamente aos indicadores fisiológicos, visto que os fisiológicos se alteram não só devido a estímulos dolorosos, mas também por muitas outras razões, não sendo específicos de dor (23) (24). Para ultrapassar esta limitação, os parâmetros fisiológicos deverão ser sempre usados em conjunto com indicadores comportamentais e contextuais (23).

Para a avaliação da dor, Barr classificou várias reacções fisiológicas como sendo “sinais encobertos” de dor, em contraste com as respostas comportamentais, definidas como “sinais claros” de dor. Esta classificação de Barr está de acordo com o facto, já referido anteriormente, de que as respostas comportamentais são mais sensíveis e específicas de dor do que as respostas fisiológicas (23).

Esta ideia de “sinalização” da dor proposta por Barr foi apoiada por Craig que defendia que o choro do bebé tem como objectivo servir de “sirene” para atrair a atenção dos profissionais de saúde e familiares. Uma vez conseguida a sua atenção, as restantes respostas comportamentais do recém-nascido (como a expressão facial) serviriam para transmitir a dor que o recém-nascido estaria a sentir. Mas não podemos esquecer que, apesar destes argumentos serem facilmente entendidos no contexto de bebés saudáveis que atravessam um evento de dor aguda, os mesmos não são perfeitamente aplicáveis a recém-nascidos muito doentes, os quais têm muitas dificuldades em desenvolver uma resposta robusta que tenha o tal efeito de “sirene” (23).

É também importante ter em conta que a natureza dos indicadores comportamentais varia entre as diferentes IG. Os bebés que nascem com uma idade gestacional mais elevada passaram mais tempo no ambiente protector do útero materno, apresentando respostas comportamentais mais robustas aos estímulos dolorosos do que bebés nascidos com idade gestacional mais baixa, mas com a mesma idade pós-concepcional, pois passaram esse tempo internados numa UCI (23). Esta conclusão resultou da comparação de dois grupos de recém-nascidos pré-termo, uns com quatro semanas de vida, nascidos às 28 semanas de gestação (isto é, com 32 semanas de idade pós-concepcional), e outros nascidos apenas às 32 semanas de gestação. O objectivo era comparar as suas respostas a punções do calcanhar. Após a realização do estudo, concluiu-se que as respostas

de cada grupo eram diferentes, sendo que os que nasceram mais precocemente apresentaram respostas comportamentais à dor menos marcadas do que os que nasceram apenas às 32 semanas de gestação. No entanto, prematuros nascidos às 28 semanas apresentavam valores de frequência cardíaca mais elevados e valores mais baixos de saturação periférica de oxigénio, antes e durante os procedimentos, do que os recém-nascidos mais novos, o que traduz respostas fisiológicas mais acentuadas nos recém-nascidos mais prematuros. Com este estudo, os investigadores concluíram que as respostas à dor de recém-nascidos com 32 semanas de idade pós-concepcional estão relacionadas com o número total de procedimentos dolorosos a que o bebé foi sujeito desde o nascimento (8) (11) – quanto mais procedimentos invasivos os recém-nascidos prematuros sofriam, menos robustas eram as suas respostas comportamentais à dor (6).

Outros estudos mostram que quando uma criança é submetida a um procedimento doloroso (causador de dor aguda) enquanto está acordada, mostra uma reactividade fisiológica e comportamental mais robusta do que se estivesse a dormir antes do procedimento (24). Sendo assim, sempre que possível, devemos planear os procedimentos de rotina para períodos do dia em que os recém-nascidos estejam habitualmente acordados, para que a sua resposta à dor seja mais óbvia e mais fácil de identificar (2). Além disso, deve ser sempre registado o estado de alerta do recém-nascido no momento da avaliação da dor, para que se possa ter em conta esse factor no momento da interpretação (28).

Apesar de não podermos actuar sobre muitos dos factores relacionados com a dor no recém-nascido, como a idade gestacional, idade pós-natal ou o seu estado clínico, podemos intervir sobre outras variáveis que também condicionam a dor, como o número de procedimentos

realizados ou o tempo decorrido entre os procedimentos dolorosos, alterando desta forma a resposta à dor (23).

7. AVALIAÇÃO DA DOR NO RECÉM-NASCIDO

A avaliação da dor faz parte dos cuidados básicos do recém-nascido e deve ser realizada de forma correcta e rigorosa. Os principais objectivos desta avaliação são: identificar a dor, determinar o seu impacto, estabelecer intervenções para o seu controlo e avaliar se as estratégias de abordagem da dor estão a ter a eficácia desejada (6) (25).

Actualmente, há já uma maior consciência de que os recém-nascidos sentem dor, de que são submetidos a um elevado número de procedimentos dolorosos e stressantes e dos efeitos nefastos da dor não tratada, pelo que têm aumentado os esforços para que a avaliação e abordagem da dor nos recém-nascidos seja cada vez mais eficaz (4).

Em 2006, foram publicadas novas *guidelines* pela Academia Americana de Pediatria e pela Sociedade Canadana de Pediatria onde se recomenda que seja estabelecido um programa de abordagem da dor em todas as unidades de cuidados de saúde. As novas orientações incluem (4):

- Avaliações frequentes para detecção da dor – cada 4-6 horas (22), usando escalas de avaliação devidamente validadas (16);
- Diminuir o número de procedimentos dolorosos;
- Estabelecer *guidelines* próprias para prevenir/diminuir a dor provocada por procedimentos realizados à cabeceira do doente como, por exemplo, a colocação de tubo endotraqueal ou após uma cirurgia.

É mandatório que a avaliação da dor seja feita, invariavelmente, em recém-nascidos tratados com analgesia contínua e naqueles sujeitos a procedimentos invasivos. Mesmo após a realização

destes procedimentos recomenda-se que se continue a monitorizar os parâmetros fisiológicos até que estes regressem a níveis normais (2).

Têm vindo a ser desenvolvidas várias escalas de avaliação dor com o objectivo de permitir uma avaliação fácil, rápida e, principalmente, que seja reprodutível (4) (16). Ao escolhermos a escala de avaliação a utilizar, é preciso ter em conta que a utilidade e aplicabilidade dos diferentes indicadores de dor variam consoante o tipo de dor a avaliar (24).

As escalas de avaliação da dor podem ser unidimensionais, com as quais é avaliado apenas um tipo de resposta (geralmente as respostas comportamentais (5)), ou multidimensionais, que avaliam tanto parâmetros comportamentais, como fisiológicos e contextuais (4). No período neonatal, a maioria das escalas utilizadas são do segundo tipo, por se revelarem mais eficazes visto incorporarem a avaliação dos vários tipos de respostas à dor, o que aumenta a sua especificidade (23).

As escalas mais conhecidas e mais usadas nas UCI para avaliação da dor incluem (4):

- PIPP (Premature Infant Pain Profile);
- NIPS (Neonatal Infant Pain Scale);
- CRIES (Crying, Requires O₂ for oxygen saturation above 95%, Increased vital signs, Expression, Sleeplessness);
- NFCS (Neonatal Facial Coding System);
- EDIN (Échelle Douleur Inconfort Nouveau-né).

As escalas de avaliação referidas estão apresentadas de forma resumida no **Quadro I** (página 34).

A EDIN é uma escala unidimensional recente que tem vindo a ser estudada para avaliar a dor prolongada em recém-nascidos pré-termo, e cuja avaliação se baseia em cinco indicadores comportamentais: expressão facial, movimentos corporais, qualidade do sono, interação e facilidade em ser confortado (5) (29).

A NFCS é também uma escala de avaliação unidimensional, devidamente validada (5), que tem por base oito movimentos faciais – testa franzida, lábios entreabertos, boca estirada (vertical/horizontal), língua tensa, protusão da língua e tremor do queixo. Para cada movimento facial presente atribui-se 1 ponto, considerando-se que existe dor quando a pontuação é superior a 3 (30).

A PIPP é uma escala multidimensional de grande utilidade que se baseia em indicadores comportamentais – franzir as sobrancelhas, fenda palpebral comprimida, sulco nasolabial aprofundado –, fisiológicos – frequência cardíaca e saturação periférica de oxigénio – e contextuais – idade gestacional e estado geral do recém-nascido. Os resultados obtidos com esta escala variam entre 0 (sem dor) e 21 (dor máxima) (12). A PIPP foi desenvolvida especificamente para avaliar a dor aguda, tanto em recém-nascidos pré-termo como de termo (22) e, posteriormente, foi também validada para a avaliação mais específica da dor pós-operatória (16).

A NIPS e a CRIES são ambas escalas multidimensionais e são das poucas escalas que foram desenvolvidas principalmente para avaliar a dor pós-operatória (5). No entanto, há autores que consideram a NIPS uma escala para avaliação da dor aguda/associada a procedimentos (24). A CRIES baseia-se na avaliação de cinco indicadores fisiológicos (que traduzem o seu acrónimo): choro, necessidades de O₂ para uma saturação periférica superior a 95%, aumento dos sinais

vitais, expressão facial e estado de alerta (28). A sua validade e confiança estão já comprovadas em recém-nascidos de termo e pré-termo, no período pós-cirúrgico (22). A NIPS é uma escala de avaliação multidimensional que utiliza os seguintes indicadores: expressão facial, choro, padrão respiratório, movimento dos braços e pernas e estado de alerta do recém-nascido. O resultado obtido pode ir de 0 a 7 e considera-se que há dor quando o resultado é superior a 3 (25).

Alguns autores defendem que a CRIES é a escala mais útil para usar na prática clínica na dor pós-cirúrgica e a PIPP para usar na dor aguda (24). Por outro lado, um estudo demonstrou que a NIPS é a escala mais bem aceite, em termos práticos, pois os seus itens são facilmente avaliados e não há necessidade de calcular as alterações dos sinais vitais (31).

Acrónimo	Nome da escala	Indicadores fisiológicos	Indicadores comportamentais	Outros indicadores	Utilização	Idade
NIPS	Neonatal Infant Pain Scale	Padrão respiratório	Expressão facial; Choro; Movimentos dos braços e pernas; Estado de alerta	-	Dor aguda e pós-operatória	RN 32-40 semanas gestação
CRIES	CRIES	Necessidades de O ₂ para uma saturação superior a 95; Aumento dos sinais vitais	Choro; Expressão facial; Estado de alerta	-	Dor pós-operatória	Prematuros com > 32 semanas de gestação; Crianças < 15 meses.
PIPP	Premature Infant Pain Profile	Frequência cardíaca; Saturação de O ₂	Expressão facial – 3 acções	IG – somam-se pontos se IG < 35 sem.	Dor aguda e pós-operatória	RN 28-42 semanas IG
NFCS	Neonatal Facial Coding System	-	Movimentos de um grupo de músculos faciais	-	Dor aguda	RN pré-termo e termo
EDIN	Échelle Douleur Inconfort Nouveau-né	-	Expressão facial; Movimentos corporais; Qualidade do sono; Interação; Facilidade de conforto.	-	Dor prolongada	RN pré-termo

Quadro I - Características das escalas mais usadas [adaptada de Beacham P. S., Ahn Y. e Codipetro et al.]

Em recém-nascidos prematuros, as respostas à dor são ainda mais débeis e variadas do que as dos recém-nascidos de termo (6). A probabilidade de um prematuro apresentar as respostas à dor seleccionadas por estas escalas de avaliação é mais baixa, tornando ainda mais difícil a sua aplicação neste grupo de recém-nascidos, o que é particularmente ingrato se tivermos em conta que este é o grupo que tem maior probabilidade de ser submetido a um maior número de procedimentos dolorosos (4) (26). Por exemplo, o choro destes recém-nascidos é fraco e pouco frequente, podendo por isso não ser um indicador válido para avaliar a dor (24). Também os recém-nascidos ventilados artificialmente são incapazes de chorar como forma de expressar o seu sofrimento e naqueles que estão paralisados, os indicadores comportamentais não são aplicáveis, logo são apenas os indicadores fisiológicos – como as respostas cardiovasculares ao toque e aos procedimentos de rotina – que irão constituir a base da avaliação da dor (5) (24). É preciso não esquecer que ao serem excluídas as respostas comportamentais, a avaliação da dor torna-se muito menos sensível e específica (23). Estes são aspectos muito importantes, porque reflectem a forma como a maturidade ou os problemas médicos dos recém-nascidos podem afectar o grau das respostas comportamentais à dor e, consequentemente, a eficácia da sua avaliação (22).

Como já vimos anteriormente, os sinais tradutores de dor crónica/prolongada nesta população tendem a ser mais subtis do que os da dor aguda, dificultando o seu reconhecimento. Apesar da elevada prevalência de condições crónicas/recorrentes na população neonatal, o estudo dos sinais indicadores de dor crónica que possibilitam uma correcta avaliação deste tipo de dor permanece muito aquém daquilo que seria desejável – até à data, apenas 3 escalas foram desenvolvidas para avaliar a dor prolongada/pós-operatória em recém-nascidos: EDIN, NIPS e CRIES (23), o que demonstra que estes dois tipos de dor têm merecido consideravelmente menos atenção do que a

dor aguda. Com todas estas dificuldades, podemos especular que, muitas das vezes, os valores obtidos por estas avaliações não irão traduzir com fidelidade o verdadeiro grau de dor experimentado pelo recém-nascido, sendo arriscado concluir que haja ausência total de dor nestes recém-nascidos, mesmo que as escalas de avaliação indiquem nesse sentido (24).

Há uma grande diversidade de escalas de avaliação da dor utilizadas nas várias UCIs. A incapacidade que existe, actualmente, para seleccionar uma única escala de avaliação deve-se ao facto de existirem várias limitações inerentes a todas elas (4):

- A maioria das escalas foi desenvolvida e validada para recém-nascidos sujeitos a dor aguda e algumas para avaliação da dor pós-cirúrgica, mas nenhuma das escalas já em utilização avalia a dor persistente;
- Muitos dos indicadores que constituem as escalas requerem uma avaliação subjectiva por observadores. Inevitavelmente, haverá uma significativa variabilidade interobservador relativamente à avaliação das respostas comportamentais. É possível reduzir esta variabilidade com treino adequado da equipa multidisciplinar;
- Alguns dos parâmetros a avaliar podem necessitar de equipamentos especializados à cabeceira do doente para que seja possível a sua avaliação, como a variação da frequência cardíaca ou a saturação periférica de oxigénio;
- A resposta à dor pode apresentar-se diminuída nos recém-nascidos com lesões neurológicas e não existem respostas comportamentais no caso dos que recebem medicação paralizante.

Ao tomarmos consciência de todas estas limitações, podemos concluir que a aplicação universal de qualquer uma das escalas de avaliação da dor é impossível (14), pois apesar de mais de quarenta escalas estarem disponíveis actualmente, nenhuma demonstrou superioridade sobre as outras para se poder utilizar em todas as condições dolorosas ou situações clínicas (23). Como não existe nenhum método de avaliação universalmente aceite, é também difícil avaliar as respostas farmacodinâmicas nesta população (8).

Actualmente, a escolha da escala de avaliação da dor depende da população neonatal e do tipo de dor que necessita de ser avaliado. Ao ser escolhida a escala de avaliação clínica a utilizar, é imprescindível que haja treino da equipa de saúde que irá aplicar essa escala, de forma a melhorar a confiança interobservador e para alertar os profissionais relativamente às limitações da escala seleccionada, para que se obtenha a máxima eficácia possível na avaliação da dor (4).

É pois necessário continuar os estudos no sentido de desenvolver escalas mais abrangentes, fáceis de utilizar, eficazes e menos limitativas, para que a abordagem da dor não seja posta em causa por uma má avaliação.

Numa tentativa de ultrapassar as limitações de todas as escalas de avaliação da dor, têm sido desenvolvidos estudos relativos à aplicação de técnicas de neuroimagem não invasiva, à cabeceira do doente, como o NIRS – Near Infrared Spectroscopy. O NIRS é uma técnica que permite avaliar as alterações hemodinâmicas a nível cortical produzidas por estímulos nocivos, tendo por base que um aumento da oxigenação do tecido neuronal representa um aumento no fluxo sanguíneo cerebral regional, associando-se este aumento à actividade neuronal. Algumas observações permitiram concluir que o aumento da actividade neuronal traduziria a intensidade da dor (32). Este método foi já utilizado em vários estudos (13), um dos quais mediu, pela

primeira vez, a actividade hemodinâmica cortical provocada por estímulos dolorosos, enquanto se utilizava, simultâneamente, uma escala de avaliação da dor – PIPP. O objectivo era perceber se os resultados obtidos com esta escala de avaliação eram fiáveis, utilizando um método que nos permite obter dados muito mais precisos e exactos acerca da intensidade da dor. Os resultados obtidos permitiram concluir que apesar das alterações fisiológicas e, principalmente comportamentais, estarem, em geral, associadas com a activação cortical obtida com o NIRS, houve casos em que o NIRS identificou alterações compatíveis com dor sem que houvesse uma resposta comportamental a essa situação. Assim, é possível que exista uma resposta a nível cortical a um estímulo doloroso, sem que haja uma alteração nos indicadores avaliados, levantando a hipótese de que o recém-nascido pode não estar realmente livre de dor quando estas alterações não se verificam. Desta forma, a avaliação da dor baseada nos indicadores fisiológicos e comportamentais deve ser interpretada com muito cuidado, pois podemos subestimar a dor apresentada pelo recém-nascido (32).

São ainda necessários mais estudos para determinar a utilidade, fiabilidade e significado clínico deste novo instrumento de avaliação para as diferentes situações dolorosas, incluindo a dor persistente, e com diferentes tipos de populações na faixa etária neonatal. No entanto, a aplicação destas novas tecnologias permitirá não só verificar/confirmar a percepção de dor pelo recém-nascido, mas também identificar indicadores mais sensíveis e exactos para cada situação específica (23), providenciando ao clínico um método mais fiável e apurado para detectar a dor e quantificar a sua intensidade, de forma igualmente fácil (4).

8. ABORDAGEM DA DOR NO RECÉM-NASCIDO – FARMACOLÓGICA E NÃO FARMACOLÓGICA

O alívio da dor é um direito básico de qualquer ser humano, independentemente da idade (13). No entanto, é preciso ter em conta que a sua abordagem é muito afectada por factores individuais, como os conhecimentos e as crenças pessoais dos profissionais que desempenham essas tarefas (20), o que faz com que muitas vezes os recém-nascidos sejam submetidos a procedimentos dolorosos e stressantes sem que lhes seja fornecido qualquer tipo de analgesia. No que diz respeito ao período pós-cirúrgico, por exemplo, sabe-se que cerca de 70% dos adultos recebem analgesia farmacológica, enquanto que nas crianças (1 dia -14 anos) essa analgesia é fornecida em apenas 30% dos casos (25). É preciso não esquecer também que o primeiro passo para que se consiga um tratamento correcto e eficaz da dor pós-cirúrgica é a realização de uma avaliação adequada (33).

Os objectivos da abordagem da dor no recém-nascido são, fundamentalmente, minimizar a sensação de dor e as suas consequências fisiológicas e maximizar a capacidade do recém-nascido para combater a dor e recuperar destas experiências dolorosas, procurando manter sempre a melhor relação risco-benefício relativamente ao tratamento (6) (13).

A abordagem da dor deve ser encarada como um componente fundamental dos cuidados de saúde providenciados aos recém-nascidos, independentemente da sua idade gestacional ou da gravidade da sua situação clínica (6). Apesar de nem sempre ser possível eliminá-la por completo, muito pode ser feito para a atenuar e diminuir a intensidade dos estímulos dolorosos (7), como por exemplo fornecer uma analgesia efectiva a todos os recém-nascidos, antes e durante qualquer procedimento electivo que se prevê que seja doloroso ou stressante (3).

Geralmente, a analgesia engloba uma combinação de técnicas farmacológicas e não farmacológicas, mas é também possível optar-se por cada uma isoladamente (34). Há diversas respostas a certos procedimentos que podem ser evitadas se for fornecida analgesia. Por exemplo, a diminuição da saturação periférica de oxigénio durante uma circuncisão pode ser evitada através de analgesia local; a anestesia evita o aumento da pressão intracraniana induzida pela intubação traqueal; as respostas cardiovasculares à aspiração traqueal são evitadas pelo uso de analgésicos opióides; em recém-nascidos submetidos a cirurgia cardíaca, a analgesia opióide evita as alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial, diminui as respostas endócrinas e metabólicas e diminui as complicações infecciosas e cardiovasculares, para além de diminuir também a mortalidade pós-operatória (6).

Alguns estudos demonstram também que o stress causado pelo ambiente da UCI, por si só, é capaz de provocar níveis plasmáticos de cortisol mais elevados do que uma cirurgia. Como sabemos que um aumento das concentrações das hormonas relacionadas com o stress, em recém-nascidos prematuros doentes, está associado a um maior risco de mortalidade, é facilmente perceptível a enorme importância de conseguirmos a sua diminuição (8).

É importante fazer a distinção entre estratégia analgésica necessária para a dor aguda/associada a procedimentos *versus* dor prolongada/crónica. Por um lado, uma terapêutica contínua isolada não fornecerá, provavelmente, analgesia suficiente para procedimentos dolorosos pontuais e por outro lado, temos de ter em conta que doses em bólus poderão, com maior probabilidade, causar efeitos adversos devido ao facto das concentrações que o fármaco atingirá no plasma serem mais elevadas desta forma. Estes efeitos poderão ser minimizados através da administração da mesma

dose de bólus de uma forma mais lenta e controlada, mas é preciso ter também em conta que bólus múltiplos estão associados a perigo de acumulação (6).

Outro aspecto também fundamental, é a necessidade dos profissionais de saúde reconhecerem a dor neonatal, pois este factor irá determinar, em grande parte, se o recém-nascido recebe ou não tratamento adequado para a dor. Um estudo realizado em 2003 constatou que o único factor verdadeiramente significativo para o uso ou não de analgesia farmacológica no período pós-operatório em recém-nascidos, foi a avaliação da dor por parte do médico. O tipo de cirurgia – major ou minor – não tinha relação com a administração ou não de terapêutica farmacológica (4) (16). Aparentemente, muitos dos médicos que trabalham nas UCI continuam a acreditar que não há ainda evidências suficientes que demonstrem a necessidade e a eficácia dos tratamentos analgésicos nos recém-nascidos (10), sendo por isso muito importante que sejam os próprios médicos a realizar a avaliação da dor dos recém-nascidos (16). É também importante saber se os pais do recém-nascido acham que ele está com dores e incentivá-los a participar no seu tratamento (4).

O problema da desvalorização da dor neonatal, que tem vindo a ser referido ao longo do texto, reveste-se de extrema importância, sobretudo porque os recém-nascidos, principalmente os prematuros e aqueles que se encontram numa situação clínica preocupante, são sujeitos a um grande número de estímulos nociceptivos – num estudo foram registados 500 procedimentos invasivos realizados num único recém-nascido durante uma única estadia no hospital. Assim, percebe-se facilmente que o método mais efectivo para diminuir a dor e o desconforto neonatais é, antes de mais, preveni-los (3) (13) (34). A prevenção da dor é não só uma obrigação ética, mas também uma forma de evitar as consequências nefastas da dor, tanto a curto como a longo

prazo (13). Para que isso seja possível, é muito importante que os profissionais de saúde desenvolvam estratégias no sentido de limitar o manuseamento e o número de procedimentos a realizar no recém-nascido, mas sem nunca correr o risco de comprometer os cuidados de saúde necessários (34). Estas estratégias preventivas devem incluir:

1. Melhor organização das intervenções de rotina médica (por exemplo, exame físico diário), para que estas sejam coincidentes com outros procedimentos, como a mudança da sonda nasogástrica ou a aspiração, juntando todas as intervenções num único momento (34). Desta forma iremos diminuir o número de vezes que se realizam procedimentos ao recém-nascido, proporcionando-lhe mais tempo de repouso (22);
2. Deixar um intervalo de pelo menos 2 horas entre os diferentes momentos de realização de procedimentos (2);
3. Na medida do possível, não acordar o bebé para a realização dos procedimentos de rotina, tentando sempre programá-los para momentos do dia em que o recém-nascido esteja, habitualmente, acordado (2).
4. Antecipar a necessidade de estudos sanguíneos para diminuir a frequência das colheitas de sangue (colher a quantidade necessária num único momento) (34);
5. Sempre que possível, preferir a realização de punções venosas realizadas por profissionais experientes, em vez de punções do calcanhar, visto que são menos dolorosas (15) (35);
6. Colocar um catéter arterial em recém-nascidos gravemente doentes, para os quais são necessárias amostras de sangue arterial frequentes (34);
7. Colocar um catéter venoso central em recém-nascidos que necessitem acesso intravenoso (i.v.) (34);

8. Realizar monitorização transcutânea – dos níveis de bilirrubinas ou da saturação de oxigénio, por exemplo – permite evitar algumas colheitas de sangue (3) (15) (34);
9. Eliminar procedimentos radiográficos desnecessários (3) (7);
10. Minimizar o número de procedimentos realizados após se ter falhado uma primeira tentativa (7) – um estudo concluiu que em cerca de 1/5 dos recém-nascidos havia a necessidade de realizar quatro ou mais tentativas de certos procedimentos frequentes até que estes fossem correctamente realizados, o que, evidentemente, aumenta consideravelmente o sofrimento do recém-nascido (3);

Em relação às punções do calcanhar, alguns estudos demonstram que ao ser comparado o uso de lancetas mecânicas e manuais, o uso das primeiras provocava respostas à dor menos intensas, aumentava o volume sanguíneo colhido, encurtava os intervalos de tempo necessários entre as colheitas de sangue, diminuía a necessidade de punções repetidas por falha da primeira tentativa e reduzia a hemólise (6). Em síntese, o objectivo inicial deverá ser sempre prevenir a dor, tentando diminuir o número de procedimentos dolorosos desnecessários, agrupando todos os procedimentos nos mesmos períodos do dia e tentando sempre que os procedimentos realizados sejam o menos dolorosos que for possível. Se não for de todo possível prevenir a dor, é importante ter pelo menos formas válidas e seguras para a controlar (4).

8.1. INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

Várias medidas não farmacológicas para a prevenção e alívio da dor já demonstraram reduzir efectivamente a dor provocada por procedimentos minor, como punções ou injeções, tanto em recém-nascidos de termo como em prematuros (7). No entanto, a eficácia destas medidas

relativamente à dor pós-cirúrgica não está ainda definida, sendo necessários mais estudos neste campo (16). Estas medidas incluem:

- Intervenções ambientais (6);
- Administração de sacarose ou glicose por via oral (34);
- Amamentação (34);
- Sucção não-nutritiva com uso de chupeta (34);
- Contenção – através de dispositivos próprios ou manualmente (34);
- “Kangaroo care” (34);
- Saturação sensorial (34).

A utilização destes métodos tem um custo muito reduzido, comparativamente com as medidas farmacológicas, para além de apresentarem efeitos secundários mínimos (34).

As medidas não farmacológicas são, geralmente, mais eficazes quando usadas em conjunto do que usadas isoladamente, pois parecem ter um efeito sinérgico entre si. Em certos casos, estas combinações evitam mesmo o uso de fármacos ou permitem a diminuição da dose ou da frequência com que são necessários, diminuindo assim o risco dos seus efeitos secundários. Esta decisão depende dos parâmetros clínicos do recém-nascido em causa (34).

As medidas não farmacológicas permitem a redução da dor quer de forma indirecta – reduzindo a quantidade total de estímulos nocivos a que os recém-nascidos são expostos –, quer de forma directa – bloqueando a transmissão nociceptiva, activando as vias inibitórias descendentes ou activando a atenção e os sistemas que modulam a dor (13).

Intervenções ambientais

As intervenções ambientais têm como objectivo a modificação do ambiente da UCI que é, por si só, um ambiente stressante, no qual os recém-nascidos são expostos a numerosos e repetidos estímulos nocivos como a luz forte, o barulho intenso, o manuseamento frequente, para além de todos os procedimentos médicos realizados (6).

Alguns estudos revelaram que a simples redução dos níveis de iluminação, juntamente com a alternância das condições dia/noite, podem diminuir o stress, promover um sono mais repousante, facilitar o aumento de peso e contribuir para o desenvolvimento de um ritmo circadiano. Outro estudo mostrou também a redução da gravidade da doença quando a luz, o barulho e o manuseamento eram diminuídos (6). Assim, todos os procedimentos de rotina, quer sejam potencialmente dolorosos ou não, devem ser realizados num ambiente calmo e reduzindo, tanto quanto possível, estímulos desagradáveis como a luz e o barulho intensos (2).

Soluções açucaradas – sacarose e glicose

Em 1991, Blass et al. demonstraram a eficácia da sacarose como agente analgésico no recém-nascido, durante procedimentos como a punção do calcanhar e a circuncisão (6). Actualmente, está comprovado que tanto a sacarose como outras substâncias líquidas doces, como a glicose ou a sacarina, são analgésicos eficazes em recém-nascidos de termo e prematuros (34). Hoje em dia, a sacarose é um método analgésico não farmacológico muito utilizado devido à facilidade de administração, baixo custo e aparente segurança e eficácia (36).

Com base nas conclusões de Blass et al., recém-nascidos que ingerem 2 ml de uma solução de sacarose a 12% antes de uma colheita de sangue, têm uma diminuição do choro em cerca de 50% durante a colheita, comparativamente aos recém-nascidos do grupo controlo que apenas ingerem 2 ml de água esterilizada antes do procedimento. Além disso, o choro dos recém-nascidos que receberam sacarose regressou a níveis normais muito mais rapidamente (30-60 segundos após a colheita sanguínea) do que o dos recém-nascidos do grupo controlo (2,5-3 minutos) (6).

Estas diferenças foram ilustradas numa revisão sistemática de 21 estudos controlados randomizados, usando um grupo de mais de 1800 recém-nascidos com idades gestacionais entre as 25 e as 42 semanas. Nos recém-nascidos submetidos a procedimentos como punções venosas ou punções no calcanhar, o uso da sacarose demonstrou as seguintes vantagens relativamente ao placebo (6) (34):

- Diminuição do choro (percentagem de tempo do choro, duração total do choro e duração do primeiro choro);
- Diminuição das expressões faciais dolorosas, avaliadas pela escala NFCS;
- Respostas fisiológicas menos intensas (frequência cardíaca mais baixa);
- Melhor controlo da dor, comprovado pelas escalas de avaliação utilizadas.

Contrariamente ao que é defendido por este e outros estudos (6) (18) (34), alguns autores concluíram que a administração de sacarose por via oral isoladamente não tem um efeito analgésico considerável durante punções do calcanhar, tal como não é eficaz para injeções i.m. (2) (12) (17) (36). No entanto, a eficácia analgésica da sacarose poderá estar dependente do momento em que é feita a avaliação da dor, o que poderá explicar as diferenças apresentadas relativamente à eficácia deste método – enquanto que nalguns dos estudos a dor foi avaliada

durante o procedimento, noutros foi avaliada apenas alguns minutos depois. Isto pode significar que a sacarose talvez tenha um efeito analgésico relativamente fraco durante o procedimento, no pico da dor, mas que a sua eficácia seja mais elevada durante o período de recuperação após o estímulo doloroso, proporcionando uma maior tranquilidade e relaxamento ao recém-nascido (36).

O mecanismo de acção da sacarose permanece desconhecido. Com base em estudos desenvolvidos em animais, foi proposto que a sacarose activaria os mecanismos opióides endógenos no cérebro (12) (34) (36). Ao ser administrada sacarose oral a ratos recém-nascidos, verificou-se que o limiar da dor aumentava para o dobro e que este efeito era totalmente revertido pela naltrexona – um antagonista opióide –, o que comprovava a sua capacidade analgésica e sugeria que o seu mecanismo analgésico estaria relacionado com o mecanismo opióide endógeno. No entanto, esta hipótese não foi confirmada em recém-nascidos humanos, pois um estudo demonstrou que os níveis de β -endorfinas se mantinham inalterados após uma administração de sacarose oral e outro estudo verificou que a administração de um antagonista opióide (como a naloxona) em recém-nascidos humanos não diminui o efeito analgésico da sacarose oral (12) (34). Apesar dos resultados obtidos por estes estudos o negarem, há autores que continuam a defender que a relação entre a sacarose e o sistema opióide deverá existir, pois o consumo crónico de doces diminui o efeito analgésico dos opióides (36), havendo outros que já a consideram mesmo como um método analgésico farmacológico (29).

Relativamente à dose de sacarose a utilizar, não há ainda estudos que demonstrem claramente qual a dose mais eficaz, segura e vantajosa para analgesia, havendo alguma inconsistência nos resultados obtidos (7) (12) (34). Devido à falta de resultados definitivos, utiliza-se actualmente

um amplo intervalo de doses – entre 0.012 e 0.12 g (0.05 a 0.5 ml de uma solução de sacarose a 24%) (7) (34), estando demonstrada a eficácia e segurança da analgesia neonatal com qualquer uma das doses neste intervalo.

Alguns autores sugeriram que para se obter o efeito analgésico desejado, seria preferível dar múltiplas doses de sacarose (2 minutos antes, imediatamente antes e 1-2 minutos depois) em vez de uma única dose (2) (7). No entanto, é preciso cautela, pois há já dados que demonstram que podem ocorrer efeitos adversos relacionados com o neuro-desenvolvimento em prematuros com menos de 31-32 semanas de idade gestacional que receberam mais de dez doses de sacarose em 24 horas (34) (37). O estudo em causa demonstrava um baixo *score* relativamente ao desenvolvimento motor, vigor, atenção e orientação nestes recém-nascidos às 36 semanas de idade pós-concepcional, e um baixo desenvolvimento motor e vigor nos mesmos recém-nascidos às 40 semanas de idade pós-concepcional (6). Apesar disso, estudos posteriores direccionados para estes possíveis efeitos adversos, defendem que os benefícios deste método analgésico são consideravelmente superiores aos riscos (9).

Quanto aos efeitos adversos a curto prazo após uma dose única de sacarose ou glicose, não há qualquer efeito referenciado na literatura (6). No entanto, há autores que colocam a hipótese de que tomas múltiplas de sacarose/glicose oral como forma de analgesia podem causar hiperglicémia, principalmente em recém-nascidos filhos de diabéticas (36).

Também a glicose já provou ser eficaz na redução da dor em recém-nascidos durante procedimentos minor, como punções venosas e do calcanhar em recém-nascidos de termo, e injeções subcutâneas em recém-nascidos prematuros, sendo a eficácia de uma solução de glicose a 30% semelhante a uma de sacarose a 30%. Assim, a utilização da glicose oral

concentrada é também uma alternativa válida para a redução da dor provocada por procedimentos minor, dada a sua comprovada eficácia (7).

Tendo em conta que as soluções açucaradas reduzem a dor no recém-nascido mas não a eliminam, esta medida não farmacológica deverá ser sempre combinada com outras – como por exemplo a chupeta – de forma a potenciar a sua eficácia (7), pois estes métodos têm uma acção sinérgica (2) (6) (36). A associação com outro método é particularmente importante quando se trata de procedimentos como a punção lombar, circuncisão, inserção de dreno torácico, de catéter venoso central transcutâneo ou de acesso intraósseo, pois nestes casos o potencial doloroso é ainda mais elevado, e por isso é ainda mais importante realizar uma analgesia efectiva (34).

Amamentação

Amamentar um recém-nascido de termo enquanto este é sujeito a um procedimento doloroso actua como um potente analgésico (6), com um efeito semelhante áquele produzido pela administração oral de sacarose (34).

A eficácia da amamentação estará, muito provavelmente, relacionada com factores relacionais, como o contacto pele-com-pele, o facto do recém-nascido estar perto da mãe e de estar entretido, mas também se deverá a componentes específicos existentes no leite humano, como o açúcar e o triptofano – um precursor da melatonina que no recém-nascido provoca a produção de β -endorfinas (38).

Dados actuais demonstram que os recém-nascidos que são amamentados e abraçados pela mãe durante uma punção do calcanhar ou uma punção venosa, apresentam uma diminuição do choro

em 91% e das expressões faciais dolorosas em 84%, comparativamente aos recém-nascidos sujeitos às mesmas colheitas mas estando apenas deitados no berço (6) (38). O aumento da frequência cardíaca e a diminuição da saturação periférica de oxigénio são também consideravelmente menores quando o método utilizado durante punções do calcanhar é a amamentação do que quando é utilizada sacarose oral (12). Não foi ainda demonstrado claramente se a combinação da amamentação com uma solução açucarada durante a realização de procedimentos de rotina aumenta ou não os efeitos analgésicos – um estudo mostrou que teriam efeitos sinérgicos, outro não mostrou qualquer benefício na sua associação (34).

Assim, este é um método não farmacológico eficaz, natural e não invasivo na prevenção da dor associada aos procedimentos dolorosos minor, como as punções venosas e do calcanhar (6) (12), apresentando-se como uma alternativa razoável à sacarose ou glicose oral, principalmente para procedimentos em que estas se mostram pouco efectivas. Se nenhuma destas três medidas estiver disponível, o suplemento de leite materno oral é uma alternativa (34).

Sucção não-nutritiva com chupeta

Já foi demonstrado em recém-nascidos humanos que este método é capaz de reduzir o stress e os efeitos que lhe estão associados, sendo uma medida particularmente eficaz para analgesia durante punções do calcanhar ou durante punções venosas (6). Estudos revelaram que ao colocar uma chupeta a um recém-nascido, mesmo sem qualquer solução açucarada, estes apresentavam valores mais baixos de frequência cardíaca e uma diminuição na duração do choro em resposta a estímulos dolorosos, comparativamente aos do grupo controlo (34).

No entanto, sabe-se que o alívio da dor é pequeno nos recém-nascidos que recebem apenas a chupeta como forma de analgesia, comparativamente aqueles em que as chupetas são molhadas em sacarose (34). Além disso, Blass demonstrou que o efeito analgésico da sucção não-nutritiva apenas se verifica se o ritmo de sucção exceder os 30/minuto (6).

Contenção – com dispositivos próprios ou manualmente

Estes métodos, apesar de apresentarem alguma eficácia na redução da dor e do stress em recém-nascidos prematuros e de termo, têm um efeito muito modesto (6). Ao limitarmos os movimentos dos membros do recém-nascido, vamos fazer com que sejam activados os sistemas táctil, proprioceptivo e térmico, bem como facilitamos posturas relaxantes, como os movimentos mão-boca e o chuchar no dedo (34), o que permite ao recém-nascido ter um maior controlo sobre o seu próprio corpo, conseguindo assim lidar mais facilmente com a dor (39). Esta limitação de movimentos pode ser conseguida através do uso de dispositivos de contenção ou manualmente, mantendo o bebé em posição fetal (39). Ambas as técnicas são efectivas como forma de analgesia para procedimentos invasivos, como a aspiração endotraqueal e punções do calcanhar (34). Ao poder ser utilizado durante procedimentos como a aspiração, que impossibilitam a utilização de métodos como a sacarose oral ou o uso de chupeta, este método é uma alternativa válida para essas situações, evitando os efeitos adversos das medidas farmacológicas (39).

Um estudo comparou a eficácia da contenção manual com a posição habitual (grupo controlo) durante a realização de entubações endotraqueais na UCI, em recém-nascidos de muito baixo peso (≤ 1500 g) entre as 23 e as 32 semanas de idade gestacional. A escala de avaliação da dor utilizada foi a PIPP. Os resultados obtidos revelaram uma diferença significativa nos valores da

PIPP para cada uma das posições, o que permitiu concluir que a contenção manual é uma medida de conforto não farmacológica que pode aliviar a dor provocada por procedimentos invasivos, em recém-nascidos de muito baixo peso (40).

Por outro lado, alguns estudos referem que a contenção está associada a um maior risco dos recém-nascidos desenvolverem displasia da anca, quando realizada de uma forma prolongada (34).

“Kangaroo care”

Esta é uma técnica analgésica em que o bebé está a repousar sobre o peito da mãe durante a realização do procedimento. É um método simples que permite estimular o tacto da região ventral, bem como o sistema proprioceptivo, levando a uma diminuição da dor (34), para além de ser, simultaneamente, uma expressão de afecto (26).

Gary et al. demonstraram que ao haver contacto pele-com-pele entre um recém-nascido de termo e a sua mãe, durante cerca de 10-15 minutos antes de um procedimento menor, verificava-se uma diminuição do choro, das expressões faciais dolorosas e da frequência cardíaca (6). Esta medida também provoca melhoria do ganho ponderal e possibilita uma maior estabilidade fisiológica (26).

Saturação sensorial

A estimulação multissensorial consiste no recurso a diversos estímulos sensoriais, como o toque, uma massagem suave, o sabor, a voz, o contacto visual, os cheiros agradáveis e o posicionamento, durante um procedimento doloroso, tendo sido já demonstrado que este é um método analgésico eficaz e útil e que potencia o efeito analgésico da glicose/sacarose oral durante procedimentos minor (6) (34).

8.2.INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

Apesar das grandes vantagens do uso de fármacos analgésicos, não podemos deixar de ter em conta a imaturidade fisiológica e metabólica dos recém-nascidos, quando ponderamos a sua utilização. Devido a esta imaturidade, as doses farmacológicas capazes de diminuir a dor poderão estar muito próximas das doses tóxicas. Além disso, temos de ter também em conta os seus potenciais efeitos secundários, dos quais se destacam como mais graves a depressão respiratória, a apneia – com a consequente insuficiência respiratória –, a obstrução parcial da via aérea e a hipersalivação. Assim, o conceito de “analgesia balanceada” (risco *versus* benefício) deve ser sempre tido em conta (2) (7).

Actualmente temos disponível uma grande variedade de analgésicos e sedativos, mas alguns deles não foram ainda estudados nos recém-nascidos (6).

8.2.1. ANALGÉSICOS OPIÓIDES

Os recém-nascidos são considerados um grupo mais susceptível aos opióides, tanto em termos farmacodinâmicos – efeitos fisiológicos do fármaco no organismo –, como em termos farmacocinéticos – forma do organismo reagir ao fármaco (5). Os poucos estudos que foram desenvolvidos em seres humanos, mostraram que é muito difícil que os efeitos adversos para cada dose administrada sejam generalizados a toda a população, tendo em conta apenas as respostas individuais avaliadas. Pelos estudos realizados, verificou-se uma grande variabilidade interindividual que está relacionada com a maturidade dos diferentes órgãos e a sua função, e com a exposição prévia a fármacos. Portanto, o efeito dos analgésicos opióides pode apenas ser referido em termos gerais (5).

A terapêutica com opióides é a mais eficaz e a mais frequentemente utilizada para a dor moderada a grave, em qualquer idade, pois estas substâncias providenciam tanto analgesia como sedação, e demonstrou-se contribuírem para a diminuição da morbilidade e mortalidade (21) (27) (34).

Algumas das vantagens do uso de opióides são a sua potência analgésica, a diminuição do stress, os efeitos sedativos nos recém-nascidos ventilados – permitindo uma melhor sincronização respiratória –, um efeito fraco a moderado na estabilidade hemodinâmica, mesmo em recém-nascidos gravemente doentes, a reversibilidade dos seus efeitos adversos e uma vasta experiência clínica na sua utilização nesta faixa etária (6) (8).

Os opióides mais utilizados nos recém-nascidos são o fentanil e a morfina (6). Tanto um como o outro, apresentam uma larga janela terapêutica, pela grande variabilidade interindividual já

descrita (16) (34). São também usados o sulfentanil, o alfentanil e a codeína, embora estes sejam fármacos mais recentes e o seu uso não seja tão frequente (6).

Os recém-nascidos têm uma grande percentagem de água corporal e uma pequena percentagem de gordura, ao contrário do que acontece nas crianças mais velhas e nos adultos. Esta característica pode levar a que sejam necessárias doses de carga relativamente elevadas de fármacos hidrossolúveis como a morfina, durante as primeiras horas de perfusão, para que se atinja uma concentração plasmática e um efeito analgésico adequados. Pelo contrário, as drogas lipossolúveis como o fentanil, terão um efeito inicial mais rápido, maior potência de acção e degradação mais lenta, pelo que se recomenda o uso de doses mais baixas destes fármacos. Ainda em relação à farmacocinética, a eliminação de qualquer droga em recém-nascidos “drug naive” é mais demorada, devido à imaturidade da sua função renal e hepática. Tendo em conta todos estes factores, logo que o estado de equilíbrio seja atingido, a taxa de perfusão deverá sofrer uma diminuição substancial para prevenir a acumulação dos fármacos (5).

Efeitos secundários dos opióides

Muitos profissionais de saúde acreditam que os efeitos secundários associados ao uso de opióides são mais acentuados nos recém-nascidos, provavelmente baseados na literatura que relata várias situações de depressão respiratória após a utilização destes analgésicos, o que deu origem ao que se designa por “opiofobia” e acentuou ainda mais o receio pela sua utilização (6) (16). No entanto, ainda não se demonstrou cientificamente este risco aumentado.

Além da depressão respiratória (o efeito secundário mais grave), estes analgésicos poderão também causar: broncoespasmo (principalmente em crianças com doença pulmonar crónica), diminuição da motilidade intestinal, retenção urinária e prurido – efeitos mediados pelos receptores μ_2 . Pode também haver depressão do SNC, aumento da pressão intracraniana, bradicardia, arritmias, náuseas e vômitos (25). Como têm um efeito de bloqueio α -adrenérgico e aumentam a libertação de histamina, os opióides podem também causar dilatação vascular periférica, a qual pode levar a hipotensão arterial, principalmente se for utilizada morfina e se for dada em bólus i.v. demasiado rápido (3) (6) (25). O fentanil provoca uma libertação de histamina muito mais ligeira que a morfina e, por isso, a hipotensão arterial provocada por este fármaco é menos frequente. Contudo, um bólus i.v. rápido de fentanil poderá provocar rigidez da parede torácica ou da glote, graças à via dos receptores μ_1 que leva à contracção dos músculos dessas regiões (6) (8). Dever-se-á, por isso, optar por pequenas doses bólus e/ou por um tempo de perfusão mais prolongado, em vez de grandes doses bólus e injectadas muito rapidamente. Outro efeito secundário que qualquer opióide pode provocar, e que é muito importante não esquecer, é a dependência física (25).

Todos estes riscos devem ser ponderados antes da administração de um opióide e qualquer criança com menos de 6 meses a receber opióides deve ficar numa UCI para que haja uma vigilância apertada do seu estado clínico, através de monitorização contínua da saturação periférica de oxigénio e parâmetros respiratórios. Além disso, se tivermos em conta que estes efeitos secundários são tanto mais prováveis quanto maior for a dose utilizada, é facilmente perceptível a importância da utilização concomitante de métodos não farmacológicos que possibilitem a utilização de doses de opióides mais reduzidas (17).

Morfina

A morfina representa o protótipo dos opióides e é o analgésico mais frequentemente utilizado (25). A sua administração pode ser contínua, em recém-nascidos ventilados ou sujeitos a cirurgia major, ou intermitente para diminuir a dor aguda associada a procedimentos invasivos (34). A sua acção analgésica parece resultar da ligação aos receptores μ , localizados em regiões específicas do cérebro e da medula, envolvidas na modulação e transmissão da dor (25).

A dose de morfina recomendada para recém-nascidos ventilados ou sujeitos a uma cirurgia é de 50-100 $\mu\text{g/Kg}$ em perfusão lenta, durante 60 minutos, a cada 4-6 horas, ou então 10-40 $\mu\text{g/Kg/h}$ em perfusão contínua (2) (6). No caso de se desenvolver tolerância, a taxa de perfusão poderá ter de ser mais alta (5). Em recém-nascidos não ventilados, recém-nascidos com falência hepática ou renal, devem ser usadas doses mais baixas. A utilização de morfina em recém-nascidos não ventilados no pós-operatório deve ser muito cuidadosa (6).

Têm sido desenhados vários estudos na tentativa de esclarecer algumas dúvidas relativamente a este fármaco. Um estudo prospectivo duplamente cego avaliou a resposta à morfina e a um placebo de 898 recém-nascidos prematuros (com IG \leq 32 semanas) ventilados (34). Constatou-se que não houve diferenças entre os dois grupos nas taxas de mortalidade, hemorragia intraventricular grave ou leucomalácia periventricular. Além disso, os recém-nascidos que receberam morfina apresentaram níveis de dor mais baixos, avaliados pela escala PIPP, comparativamente ao grupo que recebeu apenas o placebo. Embora estas diferenças tenham sido pequenas, alcançaram significado estatístico devido à grande amostra. Por outro lado, concluiu-se também que os recém-nascidos tratados com morfina tinham maior probabilidade de

desenvolver hipotensão arterial, requeriam ventilação mecânica por mais tempo e demoravam mais tempo a tolerar um volume gástrico total de alimentação enteral (7) (34).

Alguns estudos alertam também para o cuidado especial que é necessário ter se for preciso administrar morfina a recém-nascidos prematuros com 23-26 semanas de idade gestacional ou em recém-nascidos com hipotensão arterial de base, pois estas condições aumentam o risco de efeitos adversos associados (34).

Apesar da morfina ser utilizada em todos os tipos de dor, há autores que defendem que os seus efeitos analgésicos na dor aguda não estão ainda comprovados. Apesar dos estudos iniciais parecerem promissores, estudos recentes concluíram que a morfina não tem um efeito analgésico significativo nestas situações (3).

Fentanil

O fentanil é um derivado sintético dos opióides 80-100 vezes mais potente do que a morfina (25). Este analgésico é também muito usado em recém-nascidos devido à sua capacidade de providenciar uma analgesia rápida com um mínimo de efeitos hemodinâmicos (25) (34), além de bloquear as respostas endócrinas ao stress e prevenir o aumento da resistência pulmonar induzida pela dor (6). O seu mecanismo de acção parece ter por base a ligação aos receptores μ , tal como a morfina (25).

Apesar de não haver tantos estudos relativos ao uso do fentanil como há para a morfina (34), sabe-se actualmente que este analgésico tem propriedades que o tornam importante. Em primeiro lugar, como provoca uma menor libertação de histamina do que a morfina, a sua utilização é

preferível em recém-nascidos com hipovolêmia, instabilidade hemodinâmica, doença cardíaca congênita ou doença pulmonar crônica. Em segundo lugar, o fentanil diminui as resistências vasculares pulmonares, tornando-o particularmente útil em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente (6). Em relação a este aspecto, alguns autores defendem que só a partir de cerca de 150 µg/Kg em bólus (muito acima das doses analgésicas utilizadas) é que se verifica esta diminuição das resistências vasculares pulmonares (5).

Como o fentanil tem um maior componente lipofílico do que a morfina, este fármaco atravessa muito mais rapidamente a barreira hemato-encefálica, o que se traduz num início de acção mais rápido e numa menor duração de acção (25). Além disso, apresenta uma maior acumulação no tecido adiposo, o que irá levar a um prolongamento dos efeitos sedativos e depressores respiratórios após algum tempo de utilização, podendo causar complicações (6). A elevada lipossolubilidade do fentanil associada a uma grande permeabilidade cutânea dos recém-nascidos prematuros, fazem da via de administração transdérmica uma boa opção (5).

As doses de fentanil recomendadas para analgesia são: um bólus inicial de 0,5-3 µg/Kg/dose i.v. durante 30 minutos, repetido cada 2-4 horas, ou uma perfusão contínua de 0,5-3 µg/Kg/h (29).

A rigidez da parede torácica, o efeito secundário mais perigoso deste fármaco, pode ser rapidamente revertido através da administração de um relaxante muscular (desde que o recém-nascido esteja com ventilação assistida) e/ou um antagonista opióide (6). Fahnenstich et al., concluíram que 8 de 89 recém-nascidos incluídos num estudo desenvolveram rigidez da parede torácica após administração de doses relativamente pequenas (3-5 µg/Kg) de fentanil. Todos estes casos responderam rapidamente tanto ao naloxone como a um relaxante muscular (5).

Alguns estudos reportaram também que os recém-nascidos que receberam fentanil precisaram de mais suporte ventilatório, devido aos episódios de hipóxia causados pela sua administração (34).

De acordo com a Academia Americana de Pediatria e as *guidelines* da Sociedade Canadiana Pediátrica, não está recomendado o uso, por rotina, de bólus de fentanil em recém-nascidos ventilados. O seu uso deve estar reservado para situações em que se necessita de uma acção opióide rápida para analgesia de uma situação bem determinada, e em que seja possível identificar rapidamente qualquer potencial efeito adverso associado. No entanto, serão ainda necessários mais estudos para que seja possível recomendar o uso rotineiro do fentanil (34).

Sulfentanil

É o opióide mais potente que está disponível para uso clínico, sendo 5-10 vezes mais potente que o fentanil. O seu início de acção é ligeiramente mais rápido que o do fentanil e tem uma menor duração de acção. É recomendada a administração de uma dose de carga de 0,2 µg/Kg, administrada durante 20 minutos, seguida de uma perfusão contínua de 0,05 µg/Kg/h. O seu uso deverá ser reservado para o período pós-operatório ou no caso de tolerância a outros opióides (6).

Alfentanil

Este opióide deriva do fentanil e apresenta menor solubilidade lipídica e menor libertação de histamina do que o fentanil. Apresenta um início de acção mais rápido, uma menor duração de acção e uma eficácia analgésica de cerca de 1/3 do fentanil. A sua menor duração de acção

poderá atribuir-lhe um importante papel na analgesia do recém-nascido durante a realização de procedimentos médicos. A dose recomendada é de 10-20 µg/Kg i.v., mas sabe-se que uma dose de 20 µg/Kg já causa uma elevada incidência de rigidez torácica (6).

Tolerância e desabituação dos opióides

A administração de opióides de forma crônica pode causar tolerância (8), o que se traduz por um aumento rápido das doses necessárias para analgesia (geralmente logo após alguns dias do início da terapêutica) (5).

Apesar dos efeitos secundários dos opióides serem facilmente revertidos pelos seus antagonistas – como a naloxona –, estes devem ser usados com prudência em recém-nascidos a receber perfusões contínuas de opióides, pois se for feito um antagonismo abrupto pode provocar-se uma síndrome de abstinência que se caracteriza por uma excitação do SNC, do sistema gastrointestinal e do sistema nervoso autónomo (5). Um estudo realizado em recém-nascidos, concluiu que os sintomas mais frequentemente observados após a interrupção de morfina (utilizada durante mais de três dias) foram: irritabilidade, hipertonicidade, diaforese, hipertermia e vômitos (8). A síndrome de abstinência aos opióides pode ocorrer logo após 48 horas de uma perfusão de morfina, mas é mais frequente após 4-5 dias (5).

No caso do uso de opióides para analgesia da dor prolongada, o esquema de desabituação deve ser o seguinte: se o opióide foi usado durante menos de três dias, parar ou diminuir para 50% e parar dentro de 24 horas; se foi usado entre 3-7 dias, diminuir em cada dia 25-50% da dose mantida; se tiver sido usado durante mais de 7 dias, diminuir 10% a cada 6-12 horas, conforme

tolerado (6). Recomenda-se o uso concomitante de benzodiazepinas para controlar a ansiedade que geralmente se associa a esta síndrome (5).

Para prevenir todas estas situações, o mais importante é usar os opióides de forma muito prudente, numa dose que consiga proporcionar conforto, mas que seja a mais baixa possível, de forma a que a desabituação ao fármaco seja fácil e não traga complicações (5).

8.2.2. ANALGÉSICOS NÃO-OPIÓIDES

Paracetamol/Acetaminofeno

O paracetamol é um derivado acetanilido com eficácia analgésica e antipirética e uma baixa incidência de efeitos secundários (18). A sua administração pode ser oral, rectal ou, mais recentemente, i.v. (6). Este analgésico é usado para o controlo da dor ligeira a moderada associada a procedimentos e da dor pós-cirúrgica (34) – é considerado o analgésico mais utilizado após uma cirurgia menor no recém-nascido (16).

O efeito sinérgico que o paracetamol apresenta relativamente aos opióides torna a sua associação muito útil, pois permite a utilização de doses mais baixas de ambos os fármacos e, consequentemente, limita a incidência de efeitos secundários. Este sinergismo resulta dos diferentes níveis de acção de cada um dos analgésicos – os opióides actuam ao nível do SNC e os não opióides ao nível do SN periférico –, o que faz com que a associação de ambos possibilite um controlo mais eficaz e mais seguro da dor (5).

Quanto às doses necessárias, defende-se a utilização de uma dose de 10-15 mg/Kg por via oral, cada 6-8 horas, ou 20-25 mg/Kg por via rectal, cada 6-8 horas no recém-nascido de termo, cada 8 horas nos prematuros com > 32 semanas e 12-12 horas nos prematuros com < 32 semanas (6) (2) (29) (para administração rectal deve aumentar-se em cerca de 1/3 a dose da via oral (5)).

Quanto à via i.v., a sua utilização em recém-nascidos é recente e ainda está a ser estudada. O que se administra por via i.v. é um pró-fármaco do paracetamol – propacetamol –, o que poderá facilitar a previsão da concentração e dos seus efeitos, comparativamente à administração de formulações orais ou rectais. O propacetamol é hidrolisado pelas esterases do plasma, libertando 0.5 g de paracetamol por cada 1g de propacetamol (41). Tem utilidade para analgesia no período pós-cirúrgico, em recém-nascidos cuja via oral não está disponível (42) ou como tratamento adicional em recém-nascidos a receber opióides (41).

Relativamente às doses necessárias de propacetamol i.v., os regimes usados em alguns serviços de Neonatologia já foram publicados, mas não há quaisquer dados que os validem. Actualmente, o que se defende é uma dose de 10-15mg/Kg em 15 minutos, a cada 6-8 horas (2).

Os dados disponíveis actualmente demonstram que o acetaminofeno, quando administrado em doses únicas, é seguro e efectivo em recém-nascidos de termo e prematuros. A sua utilização é particularmente útil no caso de dores prolongadas, tanto ligeiras como moderadas, resultantes de condições inflamatórias. No entanto, a sua eficácia para os procedimentos dolorosos agudos não foi ainda demonstrada (2) (6), existindo dados que revelam a sua ineficácia para analgesia de punções do calcanhar (18).

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Os AINEs são fármacos com propriedades antipiréticas e anti-inflamatórias e que não apresentam efeitos secundários sedativos nem de depressão respiratória (5). No entanto, há uma grande relutância relativamente ao uso destes agentes em recém-nascidos, devido aos seus reconhecidos efeitos adversos neste grupo etário (34).

Por exemplo, a indometacina foi já avaliada por vários estudos que demonstraram alguns dos efeitos secundários associados à sua utilização, dos quais se destacam a oligúria – devido à diminuição da perfusão renal –, a enterocolite necrotizante – por diminuição da perfusão intestinal – a diminuição da perfusão esplâncica e a hemorragia gastrointestinal – por diminuição da função plaquetar. Face a estes efeitos secundários potencialmente perigosos e consensualmente reconhecidos, o uso dos AINEs como forma de analgesia foi limitado, sendo a sua utilização quase exclusivamente para o tratamento da persistência do canal arterial (5) e para prevenir a hemorragia intraventricular em recém-nascidos de risco (43).

Em conclusão, os AINEs não são, geralmente, utilizados para analgesia em recém-nascidos, pois temos disponíveis actualmente agentes mais efectivos e mais seguros (34).

8.2.3. ANESTÉSICOS LOCAIS

O uso de técnicas de anestesia local e regional tem um papel importante no tratamento da dor neonatal e tem-se revelado tão eficaz como as perfusões de morfina, com a vantagem de não causarem sedação nem depressão respiratória e de terem uma duração de acção mais curta. Os

estudos disponíveis demonstram que, se for realizada por profissionais experientes, é segura e simples, apresentando poucos efeitos secundários (5).

Os anestésicos locais podem bloquear a transmissão nociceptiva a vários níveis – localmente, por aplicação tópica na pele; regionalmente, pelo bloqueio nervoso; ou neuro-axialmente. Uma única administração é capaz de proporcionar mais de 12 horas de analgesia (5). É importante ter em conta que estes agentes devem ser aplicados cerca de 30-60 minutos antes do procedimento para que se obtenha uma analgesia adequada (2) (7). A sua maior utilidade é na realização de punções, mas para as punções do calcanhar especificamente, os anestésicos locais revelam-se ineficazes na redução da dor (3) (13).

Este grupo de fármacos inclui a lidocaína injectável e analgésicos tópicos.

Lidocaína

A lidocaína pode ser injectada localmente para diminuir a dor associada a punções venosas ou arteriais, colocação de catéter venoso ou arterial, punção lombar e circuncisão. É também útil a sua utilização durante cirurgias, de forma a diminuir a hiperalgesia e a necessidade de analgesia pós-operatória (34).

A lidocaína pode ser administrada tanto em solução a 0,5 % (5 mg/ml) como em solução a 1% (10 mg/ml), podendo utilizar-se até uma dose máxima de 3-5 mg/Kg subcutânea (s.c.). No caso específico das circuncisões, deverá ser administrada lidocaína a 1%, quer para bloqueio do nervo dorsal do pénis como para anestesia local subcutânea circunferencial – bloqueio em anel – associada ao EMLA, sendo esta a terapêutica mais eficaz para diminuir a dor da circuncisão. Deve também ser administrada sacarose oral antes e durante a circuncisão (como adjuvante da

terapêutica farmacológica), bem como paracetamol, posteriormente, para a dor pós-procedimento (24) (34).

EMLA

Este anestésico local, composto por lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%) numa base creme, é o mais frequentemente utilizado nas UCINs (34), visto que é um fármaco seguro e eficaz na diminuição da dor associada a procedimentos minor em recém-nascidos (18).

Foram realizados alguns estudos para avaliação da acção deste fármaco durante os seguintes procedimentos: circuncisão, punção venosa, arterial, lombar e do calcanhar e inserção percutânea de cateter venoso. Os resultados obtidos mostraram que (2) (18) (34):

- As respostas à dor avaliadas durante a circuncisão (expressão facial, duração do choro, frequência cardíaca e respiratória e saturação periférica de oxigénio) foram significativamente inferiores com o uso de EMLA, comparativamente com o placebo;
- O uso de EMLA diminui a dor provocada pela punção venosa, de forma mais eficaz do que a das punções arteriais;
- Num dos estudos, o EMLA não teve efeito na dor provocada pela punção lombar;
- O EMLA não diminui a dor associada a punções do calcanhar, podendo mesmo prolongar o procedimento, pois a prilocaína provoca vasoconstrição no local de aplicação;

- Relativamente à colocação de um catéter venoso percutâneo, o efeito do EMLA é inconclusivo, visto que apesar de haver um menor aumento da frequência cardíaca e respiratória, não tem qualquer efeito na pressão sanguínea nem na saturação de oxigénio.

A fim de se obter uma anestesia local adequada, deve-se aplicar, antes do procedimento, 0.5-1 g de EMLA creme no local a tratar, cobertos com um penso oclusivo, durante 45-60 minutos. A repetição desta dose pode ir até 4 vezes por dia, sem qualquer risco (2) (34). Durante o tempo de aplicação, é importante estar atento para verificar se surge alguma reacção local provocada pelo fármaco, como hiperémia, flushing ou áreas de vasoconstrição cutânea (2).

Os efeitos secundários mais frequentes do EMLA são ligeiros, traduzindo-se, principalmente, por irritação cutânea transitória, e estão associados à prilocaína contida na fórmula (34). No entanto, a prilocaína tem um metabolito – a σ -toluidina – que pode causar um grave efeito secundário: a metahemoglobinémia (5). Este efeito, apesar de grave, é raro e é mais provável que ocorra em doentes com uma condição predisponente, como a deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (34), utilização simultânea de outros indutores de metahemoglobinémia ou administração de doses excessivamente altas (o risco aumenta muito se doses elevadas forem usadas com demasiada frequência) (5). Este risco pode ser minimizado se o EMLA for colocado apenas sobre pele intacta, sem lesões, e sem se associar outras drogas que possam causar metahemoglobinémia (7). No entanto, Taddio et al. mostraram, numa meta-análise de 11 estudos, que a incidência de metahemoglobinémia clinicamente relevante seria igual a zero, o que fez com que o receio da utilização do EMLA em crianças com menos de três meses diminuísse (5). Foram ainda realizados mais estudos relativamente a este efeito secundário,

tendo-se concluído que a concentração plasmática de lidocaína (4 estudos) e prilocaína (3 estudos) em crianças tratadas com EMLA, são inferiores a 0,3 e 0,1 µg/ml, respectivamente, o que mostra que usando as doses necessárias para analgesia não se verificam efeitos tóxicos (34).

Concluiu-se ainda que, apesar da eficácia comprovada do EMLA creme em recém-nascidos, esta parece ser inferior à que se observa em crianças mais velhas (6).

Podemos assim concluir que os anestésicos locais têm grande utilidade para diminuir a dor provocada por punções lombares, punções venosas, injeções, circuncisão e inserção de cateter i.v., desde que haja algum tempo antes do procedimento que possibilite a sua actuação (7) (15). No entanto, estes fármacos são ineficazes para analgesia durante colheitas de sangue por punções do calcanhar e o seu uso repetido deve ser limitado para evitar os efeitos secundários indesejados (7).

8.2.4. ANESTÉSICOS GERAIS

Nos últimos anos tem havido um crescente interesse na ketamina – anestésico dissociativo usado para providenciar analgesia, sedação e amnésia em recém-nascidos internados na UCI (6). As vantagens do uso da ketamina incluem a estabilidade cardiovascular (6), especialmente importante em pacientes hipovolémicos (5), e a estabilidade respiratória (mantém a via respiratória aberta, provoca broncodilatação e melhora a compliance pulmonar). Estes efeitos, associados à eficácia analgésica e à facilidade de administração, quer por via enteral quer parenteral, fazem da ketamina uma boa opção para analgesia da dor associada a procedimentos

(6). No entanto, um estudo de 2006 defende que a sua eficácia na redução da dor é modesta e que não altera as respostas fisiológicas, como a frequência cardíaca e a pressão arterial (7).

Como provoca um aumento da salivação e das secreções respiratórias, a sua administração é, habitualmente, precedida de um agente anticolinérgico (por exemplo, atropina 10-20 µg/Kg i.v.) para prevenir estas situações (5) (6). Outros efeitos que podem também ocorrer após a administração de ketamina são a hipertensão arterial e o aumento da pressão intracraniana (5).

8.2.5. SEDATIVOS

Os sedativos puros têm um papel adjuvante no tratamento da dor. A sua administração em combinação com analgésicos é útil, pois ajuda a reduzir a ansiedade e o stress, promovendo o sono (5). Os efeitos mais importantes destes fármacos são a sedação, ansiólise, relaxamento muscular e amnésia (34).

É muito importante frisar que estes fármacos não devem ser utilizados como substitutos da analgesia, pois apesar de suprimirem as respostas comportamentais à dor, não têm qualquer efeito analgésico (6) (15). Esta supressão das respostas comportamentais pode mesmo fazer com que a dor seja subestimada e, consequentemente, subtratada (34).

Os sedativos mais frequentemente utilizados são as benzodiazepinas, mas também se podem utilizar barbitúricos ou o hidrato de cloral (6) (34). Um aspecto importante relativamente às benzodiazepinas, como o midazolam, diz respeito aos efeitos secundários que podem provocar, como a hipotensão arterial e a depressão respiratória, que são equivalentes aos dos opióides. Ao associarmos estes dois tipos de fármacos, como os seus efeitos são sinérgicos, o risco de que

ocorram é maior. É por isso necessária muita prudência quando estes dois grupos de fármacos são usados em combinação (6).

8.3. REDUÇÃO DA DOR PROVOCADA POR CIRURGIA

A dor é uma consequência inevitável de uma cirurgia, em qualquer idade (7). Evidências clínicas demonstram que quando é conseguido um controlo adequado da dor pós-cirúrgica, a mortalidade associada diminui significativamente, assim como há uma melhoria relevante dos outros aspectos clínicos (7) (25).

A lesão tecidular associada à cirurgia provoca importantes respostas fisiológicas. Quanto mais marcadas forem essas respostas, maior será a morbi/mortalidade. Ao diminuirmos a dor pré, peri e pós-cirúrgica, iremos minimizar as respostas endócrinas e metabólicas, melhorando significativamente a recuperação e o estado geral do recém-nascido (7). No entanto, continua por esclarecer se será desejável a sua eliminação completa ou se será útil que elas existam, em certa medida (5).

O stress e a dor pré-cirúrgica devem ser alvos de uma abordagem adequada, pois um recém-nascido que está perturbado, hipotérmico, hiperestimulado pelo barulho e pelas luzes e que já está com dores, ao chegar ao bloco operatório apresenta elevadas concentrações basais de adrenalina e de noradrenalina, estando ainda mais susceptível ao stress adicional decorrente da cirurgia em si e às complicações pós-cirúrgicas (7). Um estudo concluiu que os recém-nascidos submetidos a uma cirurgia e que receberam doses mais elevadas de anestesia/analgesia, apresentaram níveis plasmáticos mais baixos de noradrenalina, adrenalina, glucagon, aldosterona

e cortisol, e uma menor morbidade pós-cirúrgica – tais como sépsis, acidose metabólica, coagulação intravascular disseminada,... –, comparativamente ao grupo controlo que recebeu doses inferiores de analgesia (4).

Para o tratamento da dor pós-cirúrgica, uma das opções mais utilizadas é a administração de opióides, quer em perfusão contínua quer em bólus regular. A eficácia destas duas formas de administração já foi comparada em ensaios randomizados, os quais não revelaram diferenças significativas, o que se deverá, provavelmente, à longa semi-vida da maioria destes agentes nos recém-nascidos (7). A eficácia dos AINEs em adultos está já perfeitamente comprovada, sabendo-se até que diminuem as necessidades de morfina no pós-operatório. No entanto, o facto de não existirem evidências claras relativamente a estes fármacos no período neonatal leva a que a sua utilização como adjuvantes da anestesia pós-cirúrgica não possa ser recomendada, nesta faixa etária. Quanto ao acetaminofeno, não está recomendada a sua utilização isolada no caso de dor grave, mas o seu uso deverá ser considerado durante o período pós-cirúrgico tardio, após procedimentos minor ou como adjuvante de outras medidas (7). Os sedativos são fármacos efectivos como adjuvantes no tratamento da dor pós-cirúrgica e o seu uso deve ser rotineiro (25). Apesar da importância crucial de um bom tratamento farmacológico, é preciso não esquecer que as medidas não farmacológicas podem e devem ser usadas também no pós-operatório, como parte integrante dos esforços para diminuir a dor e o stress experimentados pelos recém-nascidos nesta fase (7).

Um estudo concluiu que, após uma cirurgia major, os opióides e as benzodiazepinas eram os fármacos mais utilizados. Demonstrou também que em 7% das cirurgias major e 12% das minor os recém-nascidos não receberam qualquer terapêutica analgésica nas primeiras 72 horas (16).

Para além de todo o procedimento cirúrgico e da dor subsequente, é também importante não esquecer que estes recém-nascidos têm grande probabilidade de serem submetidos a procedimentos dolorosos agudos no pós-operatório – Taylor et al. demonstraram que isto acontece em cerca de 96% dos recém-nascidos durante as primeiras 72 horas do período pós-cirúrgico (16) – sendo fundamental efectuar uma abordagem correcta de mais estes estímulos dolorosos.

De forma sintética, podemos dizer que o uso rotineiro de perfusões, quer de morfina quer de fentanil ou midazolam, em recém-nascidos não é recomendada, pois os conhecimentos actuais quanto aos efeitos adversos a curto prazo e a escassez de dados em relação aos efeitos a longo prazo limitam as suas aplicações (7). Para procedimentos minor, a associação da sacarose/glicose oral com outro método não farmacológico – de preferência a sucção não nutritiva que apresenta um efeito comprovadamente sinérgico ao das soluções açucaradas – deverá ser suficiente. No caso de procedimentos major (como colocação de dreno torácico ou entubação endotraqueal), deverão ser igualmente aplicadas medidas não farmacológicas, mas devemos associar-lhes um método farmacológico para analgesia sistémica – a opção mais correcta é um opióide de acção rápida, como o fentanil (3) (13). Também na abordagem da dor associada a cirurgia, deve ser sempre fornecida analgesia adequada para prevenir a dor e o stress pré e intra-operatórios, de forma a diminuir as necessidades analgésicas no pós-operatório. A sua avaliação deve ser frequente e deve ser utilizada uma escala adequada à dor pós-operatória no recém-nascido. A analgesia deverá ser mantida enquanto as escalas de avaliação da dor documentarem que há

necessidade (7). A administração de opióides associados ao acetaminofeno é a opção mais utilizada.

No **quadro II** estão sistematizadas as doses e efeitos secundários dos fármacos mais utilizados no recém-nascido e o **quadro III** sistematiza a forma de analgesia recomendada para cada procedimento específico.

Fármaco	Dose em bólus	Dose em perfusão contínua	Limitações/ Efeitos adversos
Morfina	50-100 µg/Kg i.v. em 60 min., cada 4-6h.	10-40 µg/Kg/h i.v.	Depressão respiratória, hipotensão, diminuição da motilidade intestinal, broncoespasmo, retenção urinária, prurido, bradicardia, náuseas, vômitos, aumento da P intracraniana, depressão do SNC e tolerância.
Fentanil	0.5-3 µg/Kg i.v. em 30 min., cada 2-4h.	0.5-3 µg/Kg/h i.v.	Iguais aos da morfina; Mais rara a hipotensão; Risco de rigidez da parede torácica.
Paracetamol	10-15 mg/Kg/dose via oral ou 20-25 mg/Kg via rectal, cada 6-8h nos RN termo, cada 8h nos PT>32 sem. e cada 12h nos PT<32 sem.; Via i.v.: 10-15mg/Kg em 15 min. cada 6-8h, independentemente da idade.	-	Toxicidade hepática se doses excessivas; Rash, febre, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia podem ocorrer.
Lidocaína (0.5-1%)	3-5 mg/Kg s.c.	-	Hematoma no local da injeção.
EMLA	0.5-1 g sob adesivo oclusivo.	-	Colocar 60 min. antes do procedimento; Verificar se surgem reacções locais a cada 15 min.
Ketamina	0.5-2 mg/Kg i.v.	0.5-1 mg/Kg/h i.v.	HTA, aumento da P intracraniana, aumento da salivação e secreções respiratórias.
Midazolam	0.05-0.15 mg/Kg/dose i.v./i.m. , em 5 min., cada 2-4h; IN e SL: 0.2-0.3 mg/Kg/dose; Per os: 0.3-0.5 mg/kg/dose.	10-60 µg/Kg/h i.v.	Depressão respiratória, hipotensão, mioclonias, tolerância; Diminuir dose se associado ao fentanil ou à morfina.

Quadro II – Fármacos analgésicos e anestésicos mais usados nos recém-nascidos [adaptado de Anand, K. J. S. (34) Carbajal R. et al. (6) e Lago P. et al., (2), Bueno M. et al. (25) e Rocha G. et al. (29)]

Procedimentos	Medidas não farmacológicas	Medidas farmacológicas	Observações
Punção do calcanhar	<ul style="list-style-type: none"> - Sacarose + chupeta (+++) - Saturação sensorial - <i>Kangaroo care</i> - Amamentação 	<ul style="list-style-type: none"> - Não deve ser realizada analgesia farmacológica para este procedimento – EMLA e paracetamol ineficazes 	<ul style="list-style-type: none"> - Sempre que possível preferir a punção venosa – menos dolorosa e +efectiva - Evitar espremer o calcanhar - Usar lancetas mecânicas em vez de manuais
Punção venosa Punção arterial Inserção de catéter venoso central percutâneo	<ul style="list-style-type: none"> - Sacarose + chupeta (+++) - Saturação sensorial - <i>Kangaroo care</i> - Amamentação 	<p>LOCAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se procedimento planeado – EMLA creme - Se disponível, usar lidocaína 1% s.c. – início acção + rápido <p>SISTÉMICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bólus i.v. lento de morfina antes do procedimento – só em casos de RN ventilados, ++ se há acesso i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evidências indicam que a sacarose + chupeta é um método mais efectivo para estes procedimentos que o EMLA creme
Punção lombar	<ul style="list-style-type: none"> - Sacarose + chupeta 	<p>LOCAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se procedimento planeado – EMLA creme <p>SISTÉMICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - RN ventilado – bólus i.v. lento de morfina antes do procedimento - RN não ventilado – bólus i.v. midazolam 	<ul style="list-style-type: none"> - Após o procedimento manter monitorização dos sinais vitais (++) TA) e manter RN em decúbito dorsal
Injecção i.m. ou s.c.	<ul style="list-style-type: none"> - Sacarose + chupeta - Saturação sensorial - <i>Kangaroo care</i> - Amamentação 	<ul style="list-style-type: none"> - EMLA creme 	<ul style="list-style-type: none"> - Preferir via i.v. sempre que possível
Entubação traqueal	-	<ul style="list-style-type: none"> - Opióide + relaxante musc. - Propofol + tiopental + ketamina - Fentanil + midazolam 	<ul style="list-style-type: none"> - Grande variação nos métodos utilizados – não há evidências da superioridade de nenhum deles sobre os outros - Sem analgesia só na reanimação na sala de partos ou em situações de emergência!
Inserção de dreno torácico	<ul style="list-style-type: none"> - Sacarose + chupeta 	<p>LOCAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se procedimento planeado – EMLA creme - Se urgente – lidocaína 1% s.c. <p>SISTÉMICA</p> <ul style="list-style-type: none"> - RN ventilado – bólus i.v. lento de opióide (morfina/fentanil) antes do procedimento - RN não ventilado – bólus i.v. ketamina 	<ul style="list-style-type: none"> - Não usar midazolam

Quadro III - Analgesia recomendada para cada procedimento específico [adaptado de Lago P. et al., (2) e Rocha G. et al. (29).

9. CONCLUSÃO

À luz dos conhecimentos actuais, não restam dúvidas de que a dor no recém-nascido é uma realidade que deve ser tida em conta por todos os profissionais que lidam com esta população. Só assim será possível uma abordagem adequada da dor, considerada o 5º sinal vital pela OMS desde 1999.

Diversos estudos demonstram importantes alterações comportamentais e da sensibilidade, durante a infância e adolescência, que podem ser consequência de episódios de dor não tratada no período neonatal. Estas alterações, associadas ao sofrimento do recém-nascido, vêm reforçar a grande importância de um correcto controlo da dor neste período.

Ao longo das últimas décadas, foram sendo desenvolvidas diversas escalas de avaliação da dor no recém-nascido com base nas suas respostas (comportamentais e fisiológicas), visto que os recém-nascidos não são capazes de se exprimir verbalmente (4) (11) (14). Uma das mais importantes tarefas dos profissionais de saúde nesta área é identificar estas respostas e perceber se são verdadeiros indicadores de dor ou se são a manifestação de outras situações, como angústia, stress ou fome. No entanto, todas estas escalas têm limitações, o que impede que se seleccione uma para poder usar em todas as situações, de forma universal (23). Uma das limitações mais importante de todas as escalas utilizadas actualmente é não avaliarem a dor prolongada, apesar da sua prevalência nesta população. Os poucos estudos que foram desenvolvidos até ao momento, juntamente com a subtilidade dos sinais apresentados pelo recém-nascido, tornam a sua avaliação muito difícil, levando muitas vezes a que a dor prolongada seja subvalorizada e incorrectamente tratada.

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidos estudos com a técnica NIRS aplicada nesta área. Apesar de ainda não haver muitos dados disponíveis, esta técnica têm-se revelado muito útil e promissora neste contexto, pois poderá verificar/confirmar a percepção de dor pelo recém-nascido, constituindo um método mais fiável e apurado para a sua detecção e quantificação, comparativamente às escalas de avaliação habitualmente usadas (4) (32).

O tratamento da dor, sendo um direito de qualquer ser humano, não pode ser menosprezado no recém-nascido (13). Existem diversos métodos eficazes e seguros para prevenir/controlar a dor nesta faixa etária. Os métodos não farmacológicos são simples de aplicar e apresentam um baixo custo, para além de serem praticamente isentos de efeitos adversos. Devem ser aplicados a todas as situações, isoladamente ou em combinação com métodos farmacológicos, dependendo do tipo de procedimento (34). Hoje em dia temos também disponíveis uma grande diversidade de fármacos já estudados para a população neonatal, o que é muito vantajoso para uma abordagem eficaz da dor. No entanto, é preciso ter muita cautela com a administração de fármacos a recém-nascidos, devido aos seus possíveis efeitos secundários, não só a curto, mas também a longo prazo.

Tendo em conta todas as evidências científicas actuais que demonstram a capacidade plena que qualquer recém-nascido (premature ou de termo) tem para sentir dor, bem como os efeitos nefastos da dor não tratada, conclui-se que o grande objectivo nesta área é a avaliação e tratamento adequados da dor neonatal, realizados de forma rotineira e universal (2) (10).

10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Fauci A., Braunwald E., Kasper D., Hauser S., Longo D., Jameson J. et al. (2008) Harrison's Principles of Internal Medicine, Mc Graw Hill (17ª edição).
- (2) Lago P, Garetti E, Merazzi D, Pieragostini L, Ancora G, Pirelli A, et al. (2009) Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr.*;98(6):932-9.
- (3) Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. (2008) Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA.*;300(1):60-70.
- (4) Anand, K. J. S. (2008) Assessment of neonatal pain., disponível em: Up To Date Review.
- (5) Sale S., Wolf A. (2005) Analgesia. In: Robertson's Textbook of Neonatology (Elsevier Churchill Livingstone, 4ª edição), pp423-432.
- (6) Carbajal R, Gall O, Annequin D. (2004) Pain management in neonates. *Expert Rev Neurother.*;4(3):491-505.
- (7) American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. (2006) Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics.*;118(5):2231-41.
- (8) Taddio A, Katz J. (2004) Pain, opioid tolerance and sensitisation to nociception in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*;18(2):291-302.
- (9) Sharek PJ, Powers R, Koehn A, Anand KJ. (2006) Evaluation and development of potentially better practices to improve pain management of neonates. *Pediatrics.*;118 Suppl 2:S78-86.
- (10) Simons SH, Tibboel D. (2006) Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med.*;11(4):227-31.
- (11) Serpa AB, Guinsburg R, Balda Rde C, dos Santos AM, Areco KC, Peres CA. (2007) Multidimensional pain assessment of preterm newborns at the 1st, 3rd and 7th days of life. *Sao Paulo Med J.*;125(1):29-33.
- (12) Codipietro L, Ceccarelli M, Ponzzone A. (2008) Breastfeeding or oral sucrose solution in term neonates receiving heel lance: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.*;122(3):e716-21.
- (13) Carbajal R, Nguyen-Bourgain C, Armengaud JB. (2008) How can we improve pain relief in neonates? *Expert Rev Neurother.*;8(11):1617-20.

- (14) Mathai S, Natrajan N, Rajalakshmi NR. (2006) A comparative study of nonpharmacological methods to reduce pain in neonates. *Indian Pediatr.*;43(12):1070-5.
- (15) Marcus DA. (2006) A review of perinatal acute pain: treating perinatal pain to reduce adult chronic pain. *J Headache Pain.*;7(1):3-8. Epub 2006 Jan 31.
- (16) Taylor BJ, Robbins JM, Gold JJ, Logsdon TR, Bird TM, Anand KJ. (2006) Assessing postoperative pain in neonates: a multicenter observational study. *Pediatrics.*;118(4):e992-1000.
- (17) Anand KJ. (2008) Analgesia for skin-breaking procedures in newborns and children: what works best? *CMAJ.*;179(1):11-2.
- (18) Bonetto G, Salvatico E, Varela N, Cometto C, Gómez PF, Calvo B. (2008) Pain prevention in term neonates: randomized trial for three methods. *Arch Argent Pediatr.*;106(5):392-6.
- (19) Simons SH, van Dijk M, Anand KS, Roofthoof D, van Lingen RA, Tibboel D. (2003) Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med.*;157(11):1058-64.
- (20) Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Schütz N, Müller R, et al. (2008) Routine procedures in NICUs: factors influencing pain assessment and ranking by pain intensity. *Swiss Med Wkly.*;138(33-34):484-91.
- (21) Cignacco E, Hamers J, van Lingen RA, Stoffel L, Büchi S, Müller R, et al. (2009) Neonatal procedural pain exposure and pain management in ventilated preterm infants during the first 14 days of life. *Swiss Med Wkly.*;139(15-16):226-32.
- (22) Ahn Y, Jun Y. (2007) Measurement of pain-like response to various NICU stimulants for high-risk infants. *Early Hum Dev.*;83(4):255-62.
- (23) Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. (2007) Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol.*;31(5):283-8.
- (24) Beacham PS. (2004) Behavioral and physiological indicators of procedural and postoperative pain in high-risk infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*;33(2):246-55.
- (25) Bueno M, Kimura AF, Pimenta CA. (2008) Pharmacological analgesia in neonates undergoing cardiac surgery. *Rev Lat Am Enfermagem.*;16(4):727-32.
- (26) Anand KJ, Hall RW. (2008) Love, pain, and intensive care. *Pediatrics.*;121(4):825-7.
- (27) Sarkar S, Schumacher RE, Baumgart S, Donn SM. (2006) Are newborns receiving premedication before elective intubation? *J Perinatol.*;26(5):286-9.

- (28) Ahn Y. (2006 Jun) The relationship between behavioral states and pain responses to various NICU procedures in premature infants. *J Trop Pediatr.*;52(3):201-5.
- (29) Rocha G., Proença E., Fernandes P., Matos A., Costa T., Carreiro H. et al. (2004) Analgesia e sedação. Sociedade Portuguesa de Pediatria – Consensos de Neonatologia, disponíveis em www.spp.pt.
- (30) Guinsburg R, Balda Rde C, Berenguel RC, de Almeida MF, Tonelloto J, dos Santos AM et al. (1997) Behavioral pain scales assessment in neonates. *J Pediatr (Rio J).*;73(6):411-8.
- (31) Suraseranivongse S, Kaosaard R, Intakong P, Pornsiriprasert S, Karnchana Y, Kaopinpruck J, et al. (2006) A comparison of postoperative pain scales in neonates. *Br J Anaesth.*;97(4):540-4.
- (32) Slater R, Cantarella A, Franck L, Meek J, Fitzgerald M. (2008) How well do clinical pain assessment tools reflect pain in infants? *PLoS Med.*;5(6):e129.
- (33) Bueno M, Kimura AF. (2008) Is there an ideal method to assess postoperative pain in neonates? *Rev Assoc Med Bras.*;54(6):476.
- (34) Anand, K. J. S. (2008) Prevention and treatment of neonatal pain, disponível em Up To Date Review.
- (35) Tison D, de Jonge A, Allegaert K. (2009) Pain relief in ventilated preterm infants during endotracheal suctioning: the need for an integrated approach. *Swiss Med Wkly.*;139(9-10):152; author reply 152.
- (36) Taddio A, Shah V, Hancock R, Smith RW, Stephens D, Atenafu E, et al. (2008) Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *CMAJ.*;179(1):37-43.
- (37) Johnston CC, Filion F, Snider L, Limperopoulos C, Majnemer A, Pelausa E, et al. (2007) How much sucrose is too much sucrose? *Pediatrics.*;119(1):226.
- (38) Uga E, Candriella M, Perino A, Alloni V, Angilella G, Trada M, et al. (2008) Heel lance in newborn during breastfeeding: an evaluation of analgesic effect of this procedure. *Ital J Pediatr.*;34(1):3.
- (39) Axelin A, Salanterä S, Lehtonen L. (2006) 'Facilitated tucking by parents' in pain management of preterm infants-a randomized crossover trial. *Early Hum Dev.*;82(4):241-7.
- (40) Ward-Larson C, Horn RA, Gosnell F. (2004) The efficacy of facilitated tucking for relieving procedural pain of endotracheal suctioning in very low birthweight infants. *MCN Am J Matern Child Nurs.*;29(3):151-6.

- (41) Allegaert K, Van der Marel CD, Debeer A, Pluim MA, Van Lingen RA, Vanhole C et al. (2004) Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*;89(1):F25-8.
- (42) Palmer GM, Atkins M, Anderson BJ, Smith KR, Culnane TJ, McNally CM et al. (2008) I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *Br J Anaesth.*;101(4):523-30.
- (43) Rokyta R, Yamamotová A, Slambergová R, Franek M, Vaculín S, Hrubá L, et al. (2008) Prenatal and perinatal factors influencing nociception, addiction and behavior during ontogenetic development. *Physiol Res.*;57 Suppl 3:S79-88.
- (44) Grunau RE, Whitfield MF, Fay T, Holsti L, Oberlander T, Rogers ML. (2006) Biobehavioural reactivity to pain in preterm infants: a marker of neuromotor development. *Dev Med Child Neurol.*;48(6):471-6.